

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**

ROYAUME DE BELGIQUE 718057

N° 718.057



Classification Internationale :

C04D-A61-K

Brevet mis en lecture le :

16-12-1968

MINISTÈRE DES AFFAIRES ÉCONOMIQUES

## BREVET D'INVENTION

Le Ministre des Affaires Economiques,

Vu la loi du 24 mai 1834 sur les brevets d'invention;

Vu la Convention d'Union pour la Protection de la Propriété Industrielle;

Vu le procès-verbal dressé le 12 juillet 1968 à 15 h. 45

au Service de la Propriété Industrielle;

### ARRÊTE :

Article 1. — Il est délivré à la Sté dite : MANUFACTURE DE PRODUITS PHARMACEUTIQUES A. CHRISTIAENS SOCIETE ANONYME, 60, rue de l'Etuve, Bruxelles, repr. par les Bureaux Vander Haeghen à Bruxelles,

un brevet d'invention pour : Nouveaux dérivés du 1H- ou 2H-indéno /1,2,3-dindazole, leur préparation et leur utilisation dans le domaine pharmaceutique, qu'elle déclare avoir fait l'objet d'une demande de brevet déposée en Grande-Bretagne le 20 juillet 1967 n° 33 454/67 (prov. spec.)

Article 2. — Ce brevet lui est délivré sans examen préalable, à ses risques et périls, sans garantie soit de la réalité, de la nouveauté ou du mérite de l'invention, soit de l'exactitude de la description, et sans préjudice du droit des tiers.

Au présent arrêté demeureront joints un des doubles de la spécification de l'invention (mémento descriptif et éventuellement dessins) signés par l'intéressé et déposés à l'appui de sa demande de brevet.

Bruxelles, le 13 septembre 1968.

PAR DÉLEGATION SPÉCIALE :

Le Directeur Général,

21.154 Db  
Doss. 2863  
MH

## DESCRIPTION

jointe à une demande de

## BREVET BELGE

déposée par la société dite :

MANUFACTURE DE PRODUITS PHARMACEUTIQUES A. CHRISTIAENS  
SOCIETE ANONYME

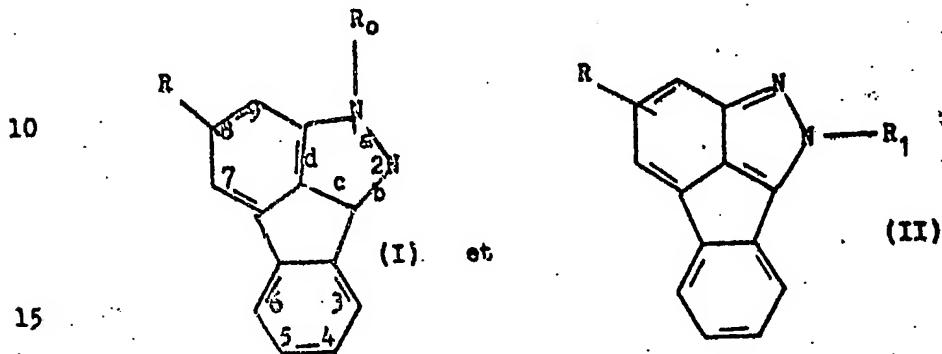
ayant pour objet : "Nouveaux dérivés du 1H- ou 2H-indéno[1,2,3-cd] - indazole, leur préparation et leur utilisation dans le domaine pharmaceutique" .-

Qualification proposée : BREVET D'INVENTION.-

Priorité d'une demande de brevet déposée en Grande-Bretagne  
le 20 juillet 1967 sous le n° 33 454/67 (prov. spec.)

La présente invention est relative à de nouveaux dérivés du 1H- ou 2H- indéno[1,2,3-cd] indazole, à leur préparation et à leur utilisation dans le domaine pharmaceutique.

Les principaux composés conformes à la présente invention 5 peuvent être représentés par les formules générales suivantes:



20 dans lesquelles R représente de l'hydrogène, du chlore, un groupe nitro, amino ou acétyl amino en position 7 ou 9, R<sub>0</sub> représente de l'hydrogène, un groupe alkyle inférieur, alkényle inférieur, alkynyle inférieur, halogénoalkyle inférieur, hydroxyalkyle inférieur, alkoxyalkyle inférieur, acyle, halogénoacyle ou carbamyle ou un ra-

25 radical de formule -B - N  dans laquelle B désigne une

30 chaîne droite ou ramifiée du type (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> où n = 2, 3 ou 4, R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> qui peuvent être identiques ou différents désignent de l'hydro-  
35gène ou un groupe alkyle inférieur, un des symboles R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> pou-  
vant aussi représenter un groupe hydroxy alkyle inférieur quand  
l'autre représente de l'hydrogène ou un groupe alkyle inférieur  
et R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> peuvent aussi former avec l'atome d'azote auquel ils  
sont attachés un noyau hétérocyclique azoté tel qu'un radical  
25morpholino, pyrrolidino, pipéridino, hexaméthylèneimino, pipé-  
razino ou pipérazino substitué; R<sub>0</sub> peut aussi représenter un radi-  
cal de formule -D-CO-O-R<sub>4</sub> dans lequel D représente une chaîne  
droite ou ramifiée du type (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> où n = 1, 2, 3 ou 4 et R<sub>4</sub> repré-  
sente de l'hydrogène ou un groupe alkyle inférieur, un radical  
30 de formule -D-O-CO-R<sub>5</sub> dans laquelle D a la signification donnée

plus haut et  $R_5$  représente un groupe alkyle inférieur;  $R_1$  représente un groupe alkyle inférieur, alkényle inférieur, halogénoalkényle inférieur, halogénoalkyle inférieur, hydroxyalkyle inférieur,

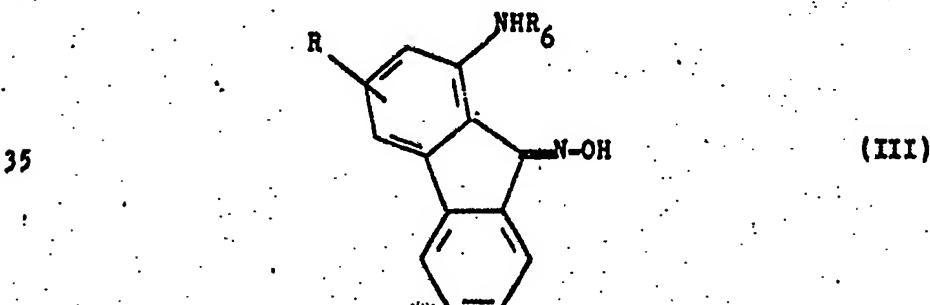
5 alkoxyalkyle inférieur, un radical de formule:  $-B - N \begin{cases} R_2 \\ R_3 \end{cases}$  dans laquelle  $B$  représente une chaîne droite ou ramifiée du type  $(CH_2)_n$  où  $n = 2, 3$  ou  $4$ ,  $R_2$  et  $R_3$  qui peuvent être identiques ou différents représentent de l'hydrogène ou un groupe alkyle inférieur, 10 un des symboles  $R_2$  et  $R_3$  pouvant aussi désigner un groupe hydroxy-alkyle inférieur quand l'autre représente de l'hydrogène ou un groupe alkyle inférieur et  $R_2$  et  $R_3$  peuvent aussi former avec l'atome d'azote auquel ils sont attachés un noyau hétérocyclique azoté tel qu'un radical morpholino, pyrrolidino, pipéridino, hexaméthylène imino, pipérazino ou pipérazino substitué,  $R_1$  peut aussi représenter un radical de formule:  $-D-CO-O-R_4$  dans laquelle  $D$  représente une chaîne droite ou ramifiée du type  $(CH_2)_n$  où  $n = 1, 2, 3$  ou  $4$  et  $R_4$  représente l'hydrogène ou un groupe alkyle inférieur, un radical de formule  $-D-O-CO-R_5$  dans laquelle  $D$  a la signification indiquée plus haut et  $R_5$  représente un groupe alkyle inférieur.

Le terme "inférieur" tel qu'il est utilisé dans le présent mémoire désigne un groupe ou radical organique contenant 1 à 4 atomes de carbone.

La présente invention concerne également les sels d'addition, avec des acides, des composés des formules I et II dans lesquelles  $R$ ,  $R_6$  ou  $R_1$  désignent un groupe azoté.

On prépare les composés des formules I et II comme suit: on fait réagir un composé de formule suivante:

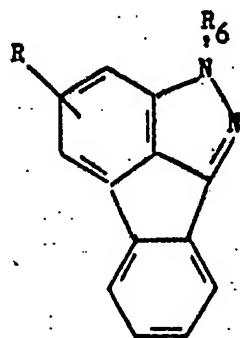
30



40

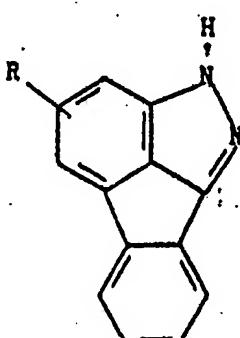
dans laquelle  $R$  représente de l'hydrogène, du chlore ou un groupe nitro en position 7 ou 9 et  $R_6$  représente de l'hydrogène quand  $R$  a l'une ou l'autre des significations indiquées ci-dessus, tandis que

$R_6$  peut aussi représenter un groupe alkyle inférieur, acyle, haloacyle quand R représente de l'hydrogène et  $R_6$  peut aussi représenter un groupe halogénoacyle quand R représente du chlore, avec du pentachlorure de phosphore pour obtenir un composé de formule suivante:



(IV)

20 dans laquelle R représente de l'hydrogène, du chlore ou un groupe nitro en position 7 ou 9 et  $R_6$  a les significations indiquées plus haut et, au cas où  $R_6$  représente un groupe acyle ou halogénoacyle, on hydrolyse le composé de formule IV pour obtenir un composé de formule suivante:



(v)

dans laquelle R représente de l'hydrogène, du chlore ou un groupe nitro en position 7 ou 9 et, si cela est nécessaire, ou bien on effectue la transformation du composé de formule V en un sel de mé-

tal alcalin de ce composé, on fait réagir ce sel de métal alcalin avec un composé de formule  $X-R_1$ , dans laquelle X représente de l'hydrogène et  $R_1$  a les significations indiquées plus haut de façon à obtenir un composé de formule I susdite dans laquelle R représente 5 de l'hydrogène, du chlore ou un groupe nitro en position 7 ou 9 et  $R_0$  est autre que l'hydrogène, éventuellement avec un isomère correspondant de formule II ci-dessus et, si cela est nécessaire, on sépare l'un de l'autre les isomères de formules I et II, ou bien on fait réagir le composé de formule V avec du phosgène et de l'ammoniac en milieu anhydre comme dans de l'éther anhydre pour obtenir 10 un composé de formule I dans laquelle  $R_0$  désigne un groupe carbamyle, et dans l'une ou l'autre des alternatives indiquées plus haut, on transforme par réduction si cela est nécessaire, un composé de formule I ou de formule II où  $R_0$  ou  $R_1$  a les significations indiquées ci-dessus et R désigne un groupe nitro en position 7 ou 15 9 de façon à obtenir un composé de formule I ou de formule II où  $R_0$  ou  $R_1$  a les significations indiquées plus haut et R représente un groupe amino en position 7 ou 9 et, si on le désire, ou bien, on effectue l'acétylation de ce dernier composé pour obtenir le composé correspondant de formule I ou de formule II où R représente 20 un groupe acétylamino en position 7 ou 9 ou bien on le transforme en un sel d'addition avec un acide. Parmi les nouveaux composés de formules I et II et leurs sels d'addition avec des acides, on préfère les suivants:

1H-indéno[1,2,3-cd]indazole;  
 25 1-benzoyl-1H-indéno[1,2,3-cd]indazole;  
 1-chloroacétyl-1H-indéno[1,2,3-cd]indazole;  
 1-acétyl-1H-indéno[1,2,3-cd]indazole;  
 1-carbamyl-1H-indéno[1,2,3-cd]indazole;  
 1-méthyl-1H-indéno[1,2,3-cd]indazole;  
 30 2-méthyl-2H-indéno[1,2,3-cd]indazole;  
 1-( $\beta$ -chloroéthyl)-1H-indéno[1,2,3-cd]indazole;  
 1-( $\gamma$ -chloropropyl)-1H-indéno[1,2,3-cd]indazole;  
 chlorhydrate de 1-( $\gamma$ -pyrrolidinopropyl)-1H-indéno[1,2,3-cd]indazole;  
 chlorhydrate de 1-( $\gamma$ -pipéridinopropyl)-1H-indéno[1,2,3-cd]indazole;  
 35 chlorhydrate de 1-( $\gamma$ -morpholinopropyl)-1H-indéno[1,2,3-cd]indazole;  
 dichlorhydrate de 1-( $\gamma$ -(N-méthylpipérazinyl)propyl)-1H-indéno[1,2,3-cd]indazole;  
 chlorhydrate de 1-( $\gamma$ -diméthylaminopropyl)-1H-indéno[1,2,3-cd]indazole;  
 chlorhydrate de 1-( $\gamma$ -méthylaminopropyl)-1H-indéno[1,2,3-cd]indazole;  
 40 chlorhydrate de 1-( $\gamma$ -éthylaminopropyl)-1H-indéno[1,2,3-cd]indazole;  
 chlorhydrate de 1-( $\beta$ -morpholinoéthyl)-1H-indéno[1,2,3-cd]indazole;  
 chlorhydrate de 1-( $\beta$ -pipéridinoéthyl)-1H-indéno[1,2,3-cd]indazole;  
 dichlorhydrate de 1-( $\beta$ -méthylpipérazinyléthyl)-1H-indéno[1,2,3-cd]indazole;

chlorhydrate de 1-( $\beta$ -méthylaminoéthyl)-1H-indéno[1,2,3-cd]indazole;  
 chlorhydrate de 1-( $\beta$ -éthylaminoéthyl)-1H-indéno[1,2,3-cd]indazole;  
 chlorhydrate de 1-( $\beta$ -diméthylaminoéthyl)-1H-indéno[1,2,3-cd]indazole;  
 chlorhydrate de 2-( $\beta$ -pipéridinoéthyl)-2H-indéno[1,2,3-cd]indazole;  
 5 chlorhydrate de 1-( $\beta$ -diéthylaminoéthyl)-1H-indéno[1,2,3-cd]indazole;  
 dichlorhydrate de 2-( $\beta$ -diéthylaminoéthyl)-2H-indéno[1,2,3-cd]indazole;  
 chlorhydrate de 1-( $\beta$ -diisopropylaminoéthyl)-1H-indéno[1,2,3-cd]indazole;  
 dichlorhydrate de 2-( $\gamma$ -diméthylaminopropyl)-2H-indéno[1,2,3-cd]indazole;  
 chlorhydrate de 1-( $\gamma$ -diéthylaminopropyl)-1H-indéno[1,2,3-cd]indazole;  
 0 ester éthylique de l'acide 1H-indéno[1,2,3-cd]indazole-1-acétique;  
 ester éthylique de l'acide 2H-indéno[1,2,3-cd]indazole-2-acétique;  
 acide 1H-indéno[1,2,3-cd]indazole-1-acétique;  
 1-( $\beta$ -hydroxyéthyl)-1H-indéno[1,2,3-cd]indazole;  
 2-( $\beta$ -hydroxyéthyl)-2H-indéno[1,2,3-cd]indazole;  
 5 1-( $\beta$ -acétoxyéthyl)-1H-indéno[1,2,3-cd]indazole;  
 1-( $\gamma$ -hydroxypropyl)-1H-indéno[1,2,3-cd]indazole;  
 2-( $\gamma$ -hydroxypropyl)-2H-indéno[1,2,3-cd]indazole;  
 1-( $\beta$ , $\gamma$ -dihydroxypropyl)-1H-indéno[1,2,3-cd]indazole;  
 2-( $\beta$ , $\gamma$ -dihydroxypropyl)-2H-indéno[1,2,3-cd]indazole;  
 0 1-(méthoxyméthyl)-1H-indéno[1,2,3-cd]indazole;  
 2-(méthoxyméthyl)-2H-indéno[1,2,3-cd]indazole;  
 1-( $\gamma$ -propynyl)-1H-indéno[1,2,3-cd]indazole;  
 7-chloro-1H-indéno[1,2,3-cd]indazole;  
 1-chloroacétyl-7-chloro-1H-indéno[1,2,3-cd]indazole;  
 5 1-( $\beta$ -chloroéthyl)-7-chloro-1H-indéno[1,2,3-cd]indazole;  
 1-( $\beta$ -bromoéthyl)-7-chloro-1H-indéno[1,2,3-cd]indazole;  
 1-( $\gamma$ -chloropropyl)-7-chloro-1H-indéno[1,2,3-cd]indazole;  
 1-( $\gamma$ -bromopropyl)-7-chloro-1H-indéno[1,2,3-cd]indazole;  
 1-méthyl-7-chloro-1H-indéno[1,2,3-cd]indazole;  
 0 2-méthyl-7-chloro-2H-indéno[1,2,3-cd]indazole;  
 1-( $\gamma$ -diméthylaminopropyl)-7-chloro-1H-indéno[1,2,3-cd]indazole;  
 chlorhydrate de 1-( $\beta$ -pipéridinoéthyl)-7-chloro-1H-indéno[1,2,3-cd]indazole;  
 chlorhydrate de 1-( $\gamma$ -n-butyraminopropyl)-7-chloro-1H-indéno[1,2,3-cd]indazole;  
 chlorhydrate de 1-(pipéridinopropyl)-7-chloro-1H-indéno[1,2,3-cd]indazole;  
 5 chlorhydrate de 1-( $\gamma$ -morpholinopropyl)-7-chloro-1H-indéno[1,2,3-cd]indazole;

1-allyl-7-chloro-1H-indéno $\langle^-1,2,3-cd\rangle$ indazole;  
 chlorhydrate de 1-( $\beta$ -diméthylaminoéthyl)-7-chloro-1H-indéno $\langle^-1,2,3-cd\rangle$ indazole;  
 chlorhydrate de 1-( $\beta$ -diéthylaminoéthyl)-7-chloro-1H-indéno $\langle^-1,2,3-cd\rangle$ indazole;  
 chlorhydrate de 2-( $\beta$ -diéthylaminoéthyl)-7-chloro-2H-indéno $\langle^-1,2,3-cd\rangle$ indazole;

5 9-chloro-1H-indéno $\langle^-1,2,3-cd\rangle$ indazole;  
 1-chloroacétyl-9-chloro-1H-indéno $\langle^-1,2,3-cd\rangle$ indazole;  
 chlorhydrate de 1-( $\gamma$ -diméthylaminopropyl)-9-chloro-1H-indéno $\langle^-1,2,3-cd\rangle$ indazole;  
 chlorhydrate de 2-( $\gamma$ -diméthylaminopropyl)-9-chloro-2H-indéno $\langle^-1,2,3-cd\rangle$ indazole;  
 7-nitro-1H-indéno $\langle^-1,2,3-cd\rangle$ indazole;

10 1-méthyl-7-nitro-1H-indéno $\langle^-1,2,3-cd\rangle$ indazole;  
 2-méthyl-7-nitro-2H-indéno $\langle^-1,2,3-cd\rangle$ indazole;  
 1-( $\gamma$ -chloropropyl)-7-nitro-1H-indéno $\langle^-1,2,3-cd\rangle$ indazole;  
 2-( $\gamma$ -chloropropyl)-7-nitro-2H-indéno $\langle^-1,2,3-cd\rangle$ indazole;  
 1-( $\beta$ -chloroéthyl)-7-nitro-1H-indéno $\langle^-1,2,3-cd\rangle$ indazole;

15 1-( $\beta$ -diméthylaminoéthyl)-7-nitro-1H-indéno $\langle^-1,2,3-cd\rangle$ indazole et son chlorhydrate;  
 2-( $\beta$ -diméthylaminoéthyl)-7-nitro-2H-indéno $\langle^-1,2,3-cd\rangle$ indazole et son chlorhydrate;  
 1-( $\beta$ -diéthylaminoéthyl)-7-nitro-1H-indéno $\langle^-1,2,3-cd\rangle$ indazole et son chlorhydrate;  
 chlorhydrate de 2-( $\beta$ -diéthylaminoéthyl)-7-nitro-2H-indéno $\langle^-1,2,3-cd\rangle$ indazole;  
 chlorhydrate de 1-( $\gamma$ -diméthylaminopropyl)-7-nitro-1H-indéno $\langle^-1,2,3-cd\rangle$ indazole;

20 2-( $\gamma$ -diméthylaminopropyl)-7-nitro-2H-indéno $\langle^-1,2,3-cd\rangle$ indazole et son chlorhydrate;  
 1-( $\gamma$ -diéthylaminopropyl)-7-nitro-1H-indéno $\langle^-1,2,3-cd\rangle$ indazole et son chlorhydrate;  
 2-( $\gamma$ -diéthylaminopropyl)-7-nitro-2H-indéno $\langle^-1,2,3-cd\rangle$ indazole et son chlorhydrate;  
 1-( $\beta$ -pipéridinoéthyl)-7-nitro-1H-indéno $\langle^-1,2,3-cd\rangle$ indazole et son chlorhydrate;  
 2-( $\beta$ -pipéridinoéthyl)-7-nitro-2H-indéno $\langle^-1,2,3-cd\rangle$ indazole et son chlorhydrate;

25 9-nitro-1H-indéno $\langle^-1,2,3-cd\rangle$ indazole;  
 1-( $\beta$ -diéthylaminoéthyl)-9-nitro-1H-indéno $\langle^-1,2,3-cd\rangle$ indazole et son chlorhydrate;  
 2-( $\beta$ -diéthylaminoéthyl)-9-nitro-2H-indéno $\langle^-1,2,3-cd\rangle$ indazole et son chlorhydrate;  
 7-amino-1H-indéno $\langle^-1,2,3-cd\rangle$ indazole;  
 7-amino-1-méthyl-1H-indéno $\langle^-1,2,3-cd\rangle$ indazole et son chlorhydrate;  
 7-acétylamino-1-méthyl-1H-indéno $\langle^-1,2,3-cd\rangle$ indazole;

30 7-amino-2-méthyl-2H-indéno $\langle^-1,2,3-cd\rangle$ indazole et son chlorhydrate.

Certains composés de formule III sont nouveaux et on préfère les suivants:

- 1-benzoylamino-9-fluorénone oxime;
- 1-acétylamino-9-fluorénone oxime;
- 5 1-méthylamino-9-fluorénone oxime;
- 4-nitro-1-amino-9-fluorénone oxime;
- 2-nitro-1-amino-9-fluorénone oxime;

On obtient la 1-benzoylamino-9-fluorénone oxime en faisant réagir la 1-amino-9-fluorénone oxime qui est un composé connu avec le chlorure de benzoyle à un pH compris entre 5 et 7 tout en refroidissant.

Les autres nouvelles oximes de formule III citées ci-dessus sont obtenues par chauffage au reflux des fluorénones correspondantes avec du chlorhydrate d'hydroxylamine en présence de 5 pyridine avec ou sans alcool inférieur comme solvant.

Ces composés conformes aux formules I et II données plus haut, suivant la présente invention, peuvent être utilisés dans le domaine thérapeutique. On a constaté qu'ils sont des agents psychothérapeutiques pouvant être utilisés en tant que 0 sédatifs, relâchants, anticonvulsifs, antiparkinsoniens, hypnotiques, analgésiques, anti-ussifs, anti-inflammatoires, inhibiteurs du système nerveux autonome ou sympathique et antispasmodiques. Ces composés présentent une toxicité très basse et certains d'entre eux ont un effet prolongé intéressant.

5 Les composés de formule I dans laquelle R<sub>0</sub> désigne un groupe hydroxy alkyle inférieur ou dihydroxy alkyle inférieur, tandis que R représente de l'hydrogène, en particulier le 1- et le 2-( $\beta$ , $\gamma$ -dihydroxypropyl)-1H ou 2H-indéno-1,2,3-cdindazole, se révèlent être des anticonvulsifs pleins de promesses car ils sont capables d'empêcher les attaques dues à un électrochoc supramaximal, au pentaméthylène tétrazol et à la pentacaine, sans modification du comportement normal des animaux (absence de symptômes excessifs de sédation).

Ces composés, en particulier le 1-( $\gamma$ -hydroxypropyl)-1H-indéno-1,2,3-cdindazole ont également des propriétés antitussives intéressantes.

D'autres composés conformes à la présente invention, notamment les composés de formule II dans laquelle R<sub>1</sub> désigne un groupe alkyle inférieur tandis que R désigne un groupe amino, en particulier le 7-amino-2-méthyl-2H-indéno-1,2,3-cdindazole, montrent d'intéressantes propriétés sédatives et myorelâchantes.

D'autres composés de formule I dans laquelle R représente de l'hydrogène et R<sub>0</sub> désigne un radical -B-N-<sup>R<sub>2</sub></sup> où B-<sup>R<sub>3</sub></sup> désigne une chaîne droite ou ramifiée du type (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> dans laquelle n est égal à 2, 3 ou 4; R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> qui peuvent être identiques ou différents désignent de l'hydrogène ou un groupe alkyle inférieur ou peuvent former avec l'atome d'azote auquel ils sont attachés un noyau hétérocyclique azoté, en particulier 10 le chlorhydrate de 1-(β-éthylaminoéthyl)-1H-indéno[1,2,3-cd] indazole, ont en général des propriétés antispasmodiques, car ils inhibent la contraction du muscle lisse provoquée par l'histamine, les agents cholinergiques, la sérotonine, la bradykinine, la nicotine et le chlorure de baryum.

15 La présente invention couvre également des compositions pharmaceutiques contenant, comme ingrédient actif, au moins un composé de formule I ou II ou un sel d'addition de ces composés avec un acide, en présence d'un véhicule ou excipient pharmaceutiquement acceptable. Les compositions conformes à l'invention 20 sont destinées en général à être administrées par voie buccale, rectale ou parentérale. Les compositions thérapeutiques administrables par voie buccale peuvent se présenter par exemple sous la forme de tablettes, dragées ou capsules dans lesquelles au moins un des nouveaux composés conformes à la présente invention est mélangé avec un excipient ou véhicule solide, pharmaceutiquement acceptable.

Les compositions pharmaceutiques peuvent aussi être utilisées sous la forme de préparations liquides pour l'administration par voie buccale, en particulier sous forme de sirop, élixirs, 30 potions ou solutions aqueuses.

Les compositions thérapeutiques conformes à la présente invention peuvent aussi être utilisées sous la forme de solutions administrables par voie parentérale. On peut préparer des solutions ou des suspensions à injecter en utilisant par exemple de l'eau 35 distillée ou de l'eau stérile apyrogène contenant en solution ou en suspension au moins un composé desdites formules I et II, éventuellement en présence d'un agent dissolvant ou stabilisant tel que le propylène glycol.

Enfin, il est possible d'administrer un composé de formule I ou II par voie rectale en l'incorporant dans une composition de suppositoire, par exemple dans du beurre de cacao.

Les composés des formules générales I et II peuvent être administrés à diverses doses selon le composé particulier qu'on utilise, l'état du patient et le procédé d'administration.

Ainsi, les composés en question peuvent être administrés 5 trés par voie buccale, par voie rectale à des doses de 100 à 1000 mg trois ou quatre fois par jour. Les composés conformes à l'invention peuvent être administrés par voie parentérale en une seule dose de 50 à 500 mg par jour.

On décrit maintenant, dans les exemples qui suivent, 10 la préparation des différents composés selon les formules I, II, III, IV et V ainsi que l'utilisation de certains d'entre eux dans le domaine pharmaceutique.

EXEMPLE 1.

Préparation de 1-chloroacétyl-1H-indéno[1,2,3-cd]7indazole.

15 On agite le mélange suivant à température ambiante pendant 1 heure: 1,4 g de 1-chloroacétylamino-9-fluorénone oxime (préparée selon la demande de brevet britannique n° 27 794/64), 5,45 g de pentachlorure de phosphore, 100 ml de benzène anhydre. Après avoir détruit l'excès de  $PCl_5$  au moyen de glace, on extrait 20 le mélange avec du benzène et on sépare, on lave, on sèche et on évapore jusqu'à siccité la solution benzénique. On recristallise le résidu dans du cyclohexane contenant une petite quantité de chloroforme et on obtient le produit désiré, avec un rendement de 84 %, sous la forme de microcristaux jaune pâle, fondant à 25 145-146°C.

EXEMPLE 2.

Préparation du 1-acétyl-1H-indéno[1,2,3-cd]7indazole.

a) On prépare d'abord la 1-acétylamino-9-fluorénone oxime en chauffant au reflux durant quelques heures (5 heures) le mélange suivant:

1 g de 1-acétylaminofluorénone, 1 g de chlorhydrate d'hydroxylamine, 10 ml d'éthanol, 10 ml de pyridine.

On évapore ensuite la solution et on extrait le résidu à l'aide d'eau. On obtient un solide qui est filtré, lavé et recristallisé dans du benzène. On obtient des microcristaux couleur blanc crème, fondant à 240-242°C, contenant 1/3 d'une molécule de benzène.

On agite le mélange suivant durant 1 heure à température ambiante: 2,5 g de 1-acétylamino-9-fluorénone oxime préparée 40 comme décrit plus haut, 11 g de  $PCl_5$ , 120 ml de benzène sec. On détruit ensuite l'excès de  $PCl_5$  à l'aide de glace et on sépare, on lave, on sèche et on évapore jusqu'à siccité la solution benzénique. On recristallise le résidu dans du cyclohexane et on ob-

tient des microcristaux blanc jaunâtre, fondant à 117-118°C.  
Rendement: 50 à 60 %.

b) On chauffe au reflux le mélange suivant durant 23 heures: 0,96 g de 1H-indéno[1,2,3-cd]indazole, 0,5 ml d'anhydride acétique et 20 ml de pyridine anhydre. On évapore ensuite le mélange jusqu'à siccité et on recristallise le résidu dans du cyclohexane. On obtient des microcristaux blanc jaunâtre; P.F. 117-118°C. Le produit est identique à celui qui est obtenu par cyclisation de la 1-acétylamino-9-fluorénone oxime, 10 comme cela a été décrit ci-dessus à l'exemple 2a.

c) On obtient le même produit, en outre, en faisant réagir dans de l'éther anhydre, du chlorure d'acétyle avec le sel d'argent du 1H-indéno[1,2,3-cd]indazole.

EXEMPLE 3.

15 Préparation du 1-benzoyl-1H-indéno[1,2,3-cd]indazole.

a) On prépare d'abord la 1-benzoylamino-9-fluorénone oxime comme suit:

52,5 g de 1-amino-9-fluorénone oxime dans 500 ml de dioxane sont placés dans un ballon à 3 cols. Ensuite, on introduit d'une part 32,5 ml de chlorure de benzoyle et d'autre part une solution 3N d'hydroxyde de sodium, de façon à maintenir le pH de la suspension entre 5 et 7, tout en refroidissant au moyen d'un bain de glace. Après l'introduction des réactifs, on continue d'agiter le mélange pendant 2 heures à température ambiante et 25 après avoir refroidi au moyen d'un mélange de glace et de sel, on filtre le précipité obtenu, on le lave à l'aide d'eau, on le séche et on le recristallise dans de l'isopropanol. On obtient des paillettes blanches fondant à 244-245°C ou à 219-220°C (après recristallisation dans du chloroforme) avec un rendement de 91 %.

30 On verse 1,56 g de pentachlorure de phosphore dans une suspension de 1,57 g de 1-benzoylamino-9-fluorénone oxime dans 60 ml de toluène anhydre, et on agite le mélange à l'abri de l'humidité durant 2 heures.

35 A la fin de cette période de temps, on ajoute de la glace et de l'ammoniac pur. Ensuite, on sépare la couche toluénique, on la lave à l'aide d'eau, on la séche et on l'évapore jusqu'à siccité. On recristallise le résidu dans du cyclohexane et on obtient des cristaux beiges fondant à 139-140°C, avec un rendement de 90 %.

b) On obtient également le 1-benzoyl-1H-indéno[1,2,3-cd]indazole en agitant le mélange suivant durant 3 heures et 30 minutes:

1,92 g de 1H-indéno[1,2,3-cd]indazole

0,9 ml de pyridine sèche

1,54 g de chlorure de benzoyle

40 ml de toluène sec

5 On ajoute ensuite de l'eau au mélange susdit, on lave la couche toluénique à l'aide d'eau, on la sèche et on l'évapore jusqu'à siccité. Le résidu est recristallisé dans du cyclohexane et fond à 139-140°C. Rendement: 60 %.

EXEMPLE 4.

1) Préparation du 1H-indéno[1,2,3-cd]indazole.

a) On chauffe au reflux le mélange suivant durant 30 minutes:

225 g de 1-benzoyl-1H-indéno[1,2,3-cd]indazole,  
107,5 g de carbonate de potassium, 3,4 l de méthanol,  
450 ml d'eau.

On chasse ensuite par distillation un tiers du solvant et on laisse le produit cristalliser. On obtient avec un rendement de 87 % des cristaux blancs fondant à 199,5-200,5°C.

Ce produit forme des complexes avec les substances suivantes:

- 1) acide picrique donnant des aiguilles jaunes (benzène) fondant à 181-183°C;
- 2) acide 3,5-dinitrobenzoïque, donnant des aiguilles blanc jaunâtre (alcool isopropylique) fondant à 231-232°C;
- 3) 2,4,7-trinitro-9-fluorénone donnant des cristaux orange (acétate d'éthyle) fondant à 221-222°C.

Le produit peut être purifié avantageusement en préparant le complexe n° 2, en purifiant ce dernier par cristallisation et en régénérant la substance en faisant agir l'ammoniaque sur le composé complexe.

b) On peut également obtenir le produit désiré, comme suit:

on verse par portion à température ambiante, tout en agitant 5,7 g de  $\text{PCl}_5$  dans une suspension de 2,56 g de 1-amino-9-fluorénone oxime dans 150 ml de benzène anhydre, cette oxime étant préparée comme cela a été divulgué dans la demande de brevet britannique susmentionnée n° 27 794/64 et on agite le mélange durant quelques heures. Ensuite, on ajoute de la glace pilée au mélange et on sépare la couche benzénique, on la neutralise, on la lave et on la sèche. Après évaporation du solvant, on recristallise le résidu dans un mélange de benzène et d'éther de pétrole (80-100°C) et on obtient des microcristaux blancs; P.F. 199,5°C-200,5°C; rendement: 60 %.

c) On peut également obtenir le même produit en mettant en contact la 1-amino-9-fluorénone oxime avec du  $\text{PCl}_5$  à température ambiante et en terminant la réaction par chauffage au bain d'eau ou en faisant réagir la 1-amino-9-fluorénone avec le  $\text{PCl}_5$  dans du benzène ou dans du chloroforme en présence de pyridine ou bien encore en faisant réagir la 1-amino-9-fluorénone oxime avec du  $\text{PCl}_5$  dans du  $\text{O}\text{PCl}_3$  servant de solvant.

d) On obtient également le même produit par hydrolyse 10 du 1-chloroacétyl-1H-indéno[1,2,3-cd]indazole préparé selon l'exemple 1 ou du 1-acétyl-1H-indéno[1,2,3-cd]indazole préparé selon l'exemple 2. L'hydrolyse de ces derniers composés se fait de deux façons:

1°) on chauffe au reflux lesdits composés durant 15 heures dans du méthanol en présence d'acide chlorhydrique concentré. On évapore ensuite le mélange réactionnel et on purifie le résidu par recristallisation dans du trichloréthylène;

2°) on chauffe au reflux le mélange suivant jusqu'à ce qu'il soit complètement dissous: 100 ml de méthanol, 10 ml 20 d'eau, 5,5 g d'hydroxyde de sodium, 11 g de 1-chloroacétyl-1H-indéno[1,2,3-cd]indazole.

Après quelques minutes, on traite la solution avec du charbon actif, on la filtre, on l'acidifie avec un peu d'acide acétique et on y ajoute de l'eau jusqu'à la formation 25 d'un trouble persistant. Le mélange traité de cette façon est autorisé à se refroidir et à cristalliser. Rendement: 80 % de produit pur.

#### EXEMPLE 5.

##### Préparation du 1-carbamyl-1H-indéno[1,2,3-cd]indazole.

30 On verse, dans une suspension de 0,95 g de 1H-indéno[1,2,3-cd]indazole dans 50 ml d'éther diéthylique anhydre, 3,25 ml d'une solution à 20 % de phosgène dans du toluène, à température ambiante, et on agite la suspension durant 24 heures. On fait passer ensuite dans le mélange un courant d'ammoniac gazeux durant quelques minutes. On lave la solution d'éther à l'eau, on la séche et on l'évapore jusqu'à siccité. On recristallise le résidu dans de l'alcool méthylique et puis dans du benzène. On obtient des aiguilles fines beige, P.F. 210-211°C.

#### EXEMPLE 6.

##### 40 Préparation du 1-méthyl-1H-indéno[1,2,3-cd]indazole et du 2-méthyl-2H-indéno[1,2,3-cd]indazole.

a) On prépare une solution de 5,7 g de 1H-indéno[1,2,3-cd]indazole dans 65 ml de méthanol contenant 0,033 mole de méthylate de sodium. On verse ensuite 2,1 ml d'iodure de méthyle dans la so-

lution et on agite la solution à température ambiante durant 90 heures.

À la fin de cette période de temps, on évapore la solution sous vide et on extrait le résidu à l'aide d'éther de pétrole puis on l'analyse par chromatographie sur de l'alumine.

Par élution à l'aide d'un mélange à 50 % de benzène et de cyclohexane, on sépare le 1-méthyl-1H-indéno[1,2,-3-cd]indazole sous la forme de cristaux jaune pâle; P.F. 74 à 76°C. (éther de pétrole).

10 Par élution avec du benzène, on sépare le 2-méthyl-2H-indéno[1,2,3-cd]indazole sous la forme de cristaux jaune pâle; P.F. 58 - 60°C (éther de pétrole).

b) On obtient aussi les mêmes produits en faisant le sel sodique du 1H-indéno[1,2,3-cd]indazole dans du diméthyl 15 formamide sec à l'aide d'hydrure de sodium et en faisant réagir ce sel sodique avec l'iode de méthyle. Dans ce cas, on n'obtient pratiquement que l'isomère 1-méthyl-1H-indéno[1,2,3-cd]indazole.

c) On prépare également le 1-méthyl-1H-indéno[1,2,3-cd]indazole comme suit:

On prépare d'abord la 1-méthylamino-9-fluorénone oxime en chauffant au reflux durant 69 heures le mélange suivant: 1,7 g de 1-méthylamino-9-fluorénone dont la préparation est décrite dans la demande de brevet britannique n° 46 129/66, 1,7 25 ml de pyridine, 1,7 g de chlorhydrate d'hydroxylamine, 100 ml d'éthanol.

On dilue ensuite la solution avec de l'eau et on sépare par filtration le précipité obtenu, on le lave à l'aide d'eau et on le séche. Après recristallisation dans un mélange de cyclohexane et de chloroforme, on obtient un produit jaune ayant l'apparence d'ouate; P.F. 176-177°C; rendement 87 %.

Ensuite, on agite à température ambiante le mélange suivant: 0,5 g de 1-méthylamino-9-fluorénone oxime, 0,8 g de pentachlorure de phosphore, 50 ml de benzène anhydre. On ajoute ensuite de la glace et on sépare la phase benzénique, on la lave à l'aide de bicarbonate, on la séche et on l'analyse par chromatographie sur de l'alumine. De cette façon, on sépare une fraction dont le résidu, après évaporation du benzène est purifié par cristallisation dans de l'éther de pétrole léger. On obtient des cristaux jaune pâle, P.F. 75-76°C, ces cristaux étant identiques au produit obtenu par méthylation du 1H-indéno[1,2,3-cd]indazole comme à l'exemple 6a.

EXEMPLE 7.Préparation du 1-( $\beta$ -chloroéthyl)-1H-indéno/ $\text{--}^{1,2,3\text{-cd}}\text{--}$ indazole.

a) On prépare une solution contenant 0,77 g de 1H-indéno/ $\text{--}^{1,2,3\text{-cd}}\text{--}$ indazole dans 40 ml de méthanol anhydre à laquelle 5 solution on ajoute 2,5 ml d'un méthylate de sodium (préparé par dissolution de 4 g de sodium dans 100 ml de méthanol anhydre). On évapore ensuite la solution jusqu'à siccité et on extrait le résidu à l'aide de 40 ml de méthyl éthyl cétone sèche à laquelle on ajoute 1,73 g de 1,2-chlorobromoéthane. Après 1 heure de 10 reflux, on filtre la solution pour enlever le bromure de sodium et on l'évapore jusqu'à siccité. Le résidu est recristallisé dans un mélange de benzène et d'éther de pétrole. Le premier précipité de cristallisation consiste en la matière de départ et le deuxième précipité consiste en cristaux blanc crème; P.F. 117- 15 117,5°C après cristallisation dans de l'éther de pétrole (40- 60°C) ou de l'éthanol. Rendement: 50 %.

b) On obtient un meilleur rendement d'halogénoalkylation en opérant comme suit:

dans un ballon à 3 cols, pourvu d'un agitateur, d'une 20 ampoule à brome et d'un tube à désséchant, on place 50 ml de diméthylformamide sec et 2,9 g d'hydrure de sodium. On verse 25 verse ensuite en trois portions tout en refroidissant dans de la glace 19,2 g de 1H-indéno/ $\text{--}^{1,2,3\text{-cd}}\text{--}$ indazole. Après 1 heure à 0°C, on ajoute 26 ml de 1,2-bromochloréthane fraîchement distillé et après 1/4 d'heure, on laisse revenir le mélange de réaction à température ambiante et on le laisse réagir durant 20 heures. A la fin de cette période de temps, on verse le mélange sur de la glace, on le filtre, on le lave et on le recristallise dans de l'éthanol. On obtient le produit cité plus haut avec un 30 rendement de 80 %.

EXEMPLE 8.Préparation du 1-( $\gamma$ -chloropropyl)-1H-indéno/ $\text{--}^{1,2,3\text{-cd}}\text{--}$ indazole.

a) On applique le procédé de l'exemple 7 sauf qu'on utilise du 1,3-chlorobromopropane au lieu de 1,2-chlorobromoéthane. 35 On obtient, après recristallisation dans de l'éther de pétrole (40-60°C) des cristaux blanc crème, P.F. 88-89°C. Rendement: 50 %.

b) On obtient également le produit susdit en opérant comme suit:

En l'absence d'humidité, on verse 0,26 g d'hydrure de 40 sodium dans 50 ml de diméthylformamide et on traite ce mélange à 0°C à l'aide de 1,9 g de 1H-indéno/ $\text{--}^{1,2,3\text{-cd}}\text{--}$ indazole. Après 30 minutes à 0°C, on verse 5 ml de 1,3-bromochloropropane fraîchement distillé et on le laisse agir durant quelques heures. A la fin de

cette période de temps, on verse le mélange de réaction sur de la glace. On extrait le produit à l'aide de chloroforme et on recristallise le résidu dans de l'éther de pétrole (40-60°C) ou dans de l'isopropanol azéotropique. Rendement 65 %.

5 EXEMPLE 9.

Préparation du chlorhydrate de 1-( $\beta$ -morpholino éthyl)-1H-indéno-1,2,3-cd 7indazole.

On chauffe au reflux le mélange suivant durant 2 heures, 30 minutes à 80°C: 2,54 g de 1-( $\beta$ -chloroéthyl)-1H-indéno-1,2,3-cd 7indazole, 30 ml de morpholine.

On évapore la suspension sous vide et on extrait le résidu à l'aide d'eau et d'éther. On extrait la phase d'éther à l'aide d'acide chlorhydrique N et on rassemble les solutions acides, on les alcalinise à l'aide de bicarbonate de sodium et on les extrait à 5 l'aide de dichlorométhane. On lave la solution de dichlorométhane, on la sèche et on l'évapore sous vide. On traite le résidu à l'aide d'une solution d'acide chlorhydrique dans du méthanol. On obtient le chlorhydrate sous la forme d'aiguilles fines jaune pâle; P.F. 225-227°C. Rendement: 84 %.

6 EXEMPLE 10.

Préparation du chlorhydrate de 1-( $\gamma$ -pyrrolidino propyl)-1H-indéno-1,2,3-cd 7indazole.

On chauffe le mélange suivant au reflux durant 1 heure: 3,5 g de 1-( $\gamma$ -chloropropyl)-1H-indéno-1,2,3-cd 7indazole, 25 ml de pyrrolidine.

On applique ensuite le procédé de l'exemple 9 et on obtient le chlorhydrate avec un rendement de 53 % sous la forme de cristaux beiges fondant à 153-154°C après plusieurs recristallisations dans de l'acétate d'éthyle. Après recristallisation dans un mélange d'acétate d'éthyle et de méthanol, les cristaux fondent à 170-171°C.

EXEMPLE 11.

Préparation du chlorhydrate de 1-( $\gamma$ -pipéridinopropyl)-1H-indéno-1,2,3-cd 7indazole.

On chauffe le mélange suivant durant 3 heures 30 minutes à 80°C: 3,6 g de 1-( $\gamma$ -chloropropyl)-1H-indéno-1,2,3-cd 7indazole, 25 ml de pyridine.

On applique ensuite le procédé de l'exemple 9 et on obtient le chlorhydrate avec un rendement de 57 % sous la forme de cristaux blancs fondant à 165-166°C après plusieurs cristallisations dans de la méthyl éthyl cétone.

EXEMPLE 12.

Préparation du chlorhydrate de 1-( $\gamma$ -morpholino propyl)-1H-indéno-  
/1,2,3-cd-7indazole.

On chauffe le mélange suivant durant 1 heure 30' minutes  
5 à 80°C: 2,68g de 1-( $\gamma$ -chloropropyl)-1H-indéno-/1,2,3-cd-7indazole,  
20 ml de morpholine.

On applique ensuite le procédé de l'exemple 9 et on obtient le chlorhydrate avec un rendement de 54 % sous la forme de cristaux beiges fondant à 198-199°C après plusieurs cristallisations dans de l'acétone.

EXEMPLE 13.

Préparation du chlorhydrate de 1-( $\beta$ -méthylamino éthyl)-1H-indéno-  
/1,2,3-cd-7indazole.

On chauffe le mélange suivant durant 8 heures à 100°C  
15 dans un petit autoclave: 0,51 g de 1-( $\beta$ -chloroéthyl)-1H-indéno-  
/1,2,3-cd-7indazole, 20 ml d'une solution à 33 % de méthylamine dans de l'éthanol.

À la fin de cette période de temps, on évapore la solution jusqu'à siccité et on extrait le résidu à l'aide d'eau 20 et d'éther. La phase éthérée est extraite à l'aide d'acide chlorhydrique N. La phase acide est ensuite alcalinisée à l'aide de bicarbonate de sodium et extraite à l'aide de dichlorométhane. On lave la solution de dichlorométhane, on la sèche et on l'évapore jusqu'à siccité. Le résidu est traité à l'aide 25 d'une solution d'acide chlorhydrique dans du méthanol et le chlorhydrate obtenu est purifié par des cristallisations dans de la méthyl éthyl cétone et fond à 204-206°C (cristaux blancs); rendement 50 %.

EXEMPLE 14.

30 Préparation de dichlorhydrate de 1-( $\gamma$ -N-méthylpipérazinyl propyl)-1H-indéno-/1,2,3-cd-7indazole.

On chauffe le mélange suivant durant 2 heures 30 minutes à 80°C: 2,4 g de 1-( $\gamma$ -chloropropyl)-1H-indéno-/1,2,3-cd-7indazole, 15 ml de N-méthylpipérazine.

35 On applique ensuite le procédé de l'exemple 13 et on obtient le dichlorhydrate avec un rendement de 60 % sous la forme de paillettes blanches, fondant à 229-230°C (éthanol).

EXEMPLE 15.

Préparation du chlorhydrate de 1-( $\gamma$ -diméthylamino propyl)-1H-indéno-/1,2,3-cd-7indazole.

On chauffe le mélange suivant durant 8 heures à 100°C: 3 g de 1-( $\gamma$ -chloropropyl)-1H-indéno-/1,2,3-cd-7indazole, 25 ml d'une solution à 33 % de diméthylamine dans de l'éthanol.

On applique le procédé de l'exemple 13 et on obtient le chlorhydrate avec un rendement de 65 % sous la forme de microcristaux jaune pâle fondant à 75-76°C ou à 139-140°C quand ils sont parfaitement secs et exempts du solvant de cristallisation (mélange d'acétate d'éthyle et de méthanol).

EXEMPLE 16.

Préparation du chlorhydrate de 1-( $\gamma$ -méthylamino propyl)-1H-indéno/ $\gamma$ -1,2,3-cd  $\gamma$ indazole.

On chauffe le mélange suivant durant 8 heures à 100°C: 0,54 g de 1-( $\gamma$ -chloropropyl)-1H-indéno/ $\gamma$ -1,2,3-cd  $\gamma$ indazole, 20 ml d'une solution à 33 % de méthylamine dans de l'éthanol.

On applique ensuite le procédé de l'exemple 13 puis on obtient des microcristaux beiges fondant à 165-167°C (acétate d'éthyle) avec un rendement de 50 %.

EXEMPLE 17.

Préparation du chlorhydrate de 1-( $\gamma$ -éthylamino propyl)-1H-indéno/ $\gamma$ -1,2,3-cd  $\gamma$ indazole.

On applique le procédé de l'exemple 16 sauf qu'on utilise une solution à 20 % d'éthylamine dans de l'éthanol au lieu d'une solution à 33 % de méthylamine dans de l'éthanol et on obtient des cristaux beiges hygroscopiques fondant à 156-158°C (méthyl éthyl cétone).

EXEMPLE 18.

25 Préparation du chlorhydrate de 1-( $\gamma$ -éthylamino éthyl)-1H-indéno/ $\gamma$ -1,2,3-cd  $\gamma$ indazole.

On applique le procédé de l'exemple 13 sauf qu'on utilise une solution à 20 % d'éthylamine dans de l'alcool au lieu d'une solution à 33 % de méthyl amine dans de l'éthanol. On obtient des cristaux blancs fondant à 224-226°C (méthyl éthyl cétone) avec un rendement de 75 %.

EXEMPLE 19.

Préparation du chlorhydrate de 1-( $\beta$ -diméthylamino éthyl)-1H-indéno/ $\gamma$ -1,2,3-cd  $\gamma$ indazole.

15 On applique le procédé de l'exemple 13 sauf qu'on utilise une solution à 33 % de diméthylamine dans de l'alcool au lieu d'une solution à 33 % de méthylamine dans de l'éthanol. On obtient le chlorhydrate de 1-( $\beta$ -diméthylamino éthyl)-1H-indéno/ $\gamma$ -1,2,3-cd  $\gamma$ indazole sous la forme de microcristaux jaune très pâle fondant à 201-202°C (acétone); rendement: 53%.

EXEMPLE 20.

Préparation de dichlorhydrate de 1-( $\beta$ -N-méthylpipérazinyl éthyl)-1H-indéno[1,2,3-cd]indazole.

On chauffe le mélange suivant durant 3 heures 30 minutes à 80°C: 3 g de 1-( $\beta$ -chloroéthyl)-1H-indéno[1,2,3-cd]indazole, 25 ml de N-méthylpipérazine.

À la fin de cette période de temps, on applique le procédé de l'exemple 9 et on obtient des micro-cristaux jaune pâle du dichlorhydrate avec un rendement de 87 %. Ces cristaux fondent à 102.51°C avec décomposition après plusieurs recristallisations dans un mélange de méthanol et de méthyl éthyl cétone.

EXEMPLE 21.

Préparation du chlorhydrate de 1-( $\beta$ -pipéridino éthyl)-1H-indéno[1,2,3-cd]indazole.

On chauffe le mélange suivant durant 2 heures 45 minutes à 80°C: 3 g de 1-( $\beta$ -chloroéthyl)-1H-indéno[1,2,3-cd]indazole, 30 ml de pipéridine.

On évapore ensuite la solution sous vide et on traite le résidu à l'aide d'acide chlorhydrique N et d'éther. On enlève la phase éthérée et on filtre le précipité à l'interface, on le lave, on le séche et on le purifie par cristallisation dans un mélange de méthanol et de méthyl éthyl cétone. On obtient ainsi des cristaux jaune pâle; P.F. 247-248°C.

EXEMPLE 22.

25 Préparation du chlorhydrate de 2-( $\beta$ -pipéridino éthyl)-2H-indéno[1,2,3-cd]indazole.

On prépare une solution de 1,92 g de 1H-indéno[1,2,3-cd]indazole dans 21 ml d'éthanol contenant 0,01 mole d'éthylate de sodium et on ajoute 0,015 mole de  $\beta$ -chloroéthylpipéridine. On chauffe au reflux le mélange durant 2 heures et on évapore ensuite la suspension sous vide. On extrait le résidu avec du chloroforme et de l'eau. On lave la solution chloroformique, on la séche et on l'évapore jusqu'à siccité. On extrait le résidu à l'aide d'éther de pétrole et on l'analyse par chromatographie sur de l'alumine. Par élution au moyen d'un mélange de benzène et de chloroforme, on sépare un produit dont le chlorhydrate préparé selon le procédé usuel fond à 195-197°C après plusieurs recristallisations dans de l'acétone et se présente sous la forme de cristaux jaune pâle. Rendement: 35 %.

L'autre isomère qu'on peut préparer plus facilement à partir du 1-( $\beta$ -chloroéthyl)-1H-indéno[1,2,3-cd]indazole de l'exemple 7 (voir aussi la préparation du chlorhydrate de 1-( $\beta$ -pipéridino éthyl)-H-indéno[1,2,3-cd]indazole de l'exemple 21) n'a pas été isolé.

EXEMPLE 23.

Préparation du chlorhydrate de 1-( $\beta$ -diméthylamino éthyl)-1H-indéno/ $\text{^-1,2,3-cd}$   $\text{J}$ indazole.

On applique le procédé de l'exemple 22 sauf qu'on fait réagir la  $\beta$ -chloroéthyldiméthylamine au lieu de la  $\beta$ -chloroéthylpipéridine avec le sel sodique du 1H-indéno/ $\text{^-1,2,3-cd}$   $\text{J}$ indazole. On purifie également le produit de réaction par chromatographie. On obtient le chlorhydrate sous la forme de microcristaux jaunes; P.F. 201-202°C (acétone).

10 L'isomère correspondant n'a pas été isolé en quantité suffisante.

EXEMPLE 24.

Préparation du chlorhydrate de 1-( $\beta$ -diéthylamino éthyl)-1H-indéno/ $\text{^-1,2,3-cd}$   $\text{J}$ indazole et du dichlorhydrate de 2-( $\beta$ -diéthylaminoéthyl)-2H-indéno/ $\text{^-1,2,3-cd}$   $\text{J}$ indazole.

a) On applique le procédé de l'exemple 22 sauf que l'on utilise de la  $\beta$ -chloroéthyldiéthylamine au lieu de  $\beta$ -chloroéthylpipéridine et on obtient le chlorhydrate de 1-( $\beta$ -diéthylamino éthyl)-1H-indéno/ $\text{^-1,2,3-cd}$   $\text{J}$ indazole sous la forme de microcristaux de couleur crème; P.F. 175-176°C (acétone).

On a aussi obtenu en petite quantité le dichlorhydrate de 2-( $\beta$ -diéthylamino éthyl)-2H-indéno/ $\text{^-1,2,3-cd}$   $\text{J}$ indazole sous la forme de cristaux jaunes P.F. 198-200°C (isopropanol).

b) Le chlorhydrate de 1-( $\beta$ -diéthylamino éthyl)-1H-indéno/ $\text{^-1,2,3-cd}$   $\text{J}$ indazole est aussi obtenu selon le procédé de l'exemple 13, sauf qu'on effectue le chauffage dans un autoclave à 100°C durant 24 heures en faisant réagir le 1-( $\beta$ -chloroéthyl)-1H-indéno/ $\text{^-1,2,3-cd}$   $\text{J}$ indazole dans de la diéthylamine servant de réactif et de solvant au lieu d'utiliser de la méthylamine dans de l'alcool.

On obtient des microcristaux de couleur crème, P.F. 175-176°C (acétone); rendement 57 %.

EXEMPLE 25.

Préparation du chlorhydrate de 1-( $\beta$ -diisopropylamino éthyl)-1H-indéno/ $\text{^-1,2,3-cd}$   $\text{J}$ indazole.

On applique le procédé de l'exemple 22 sauf qu'on utilise la  $\beta$ -chloroéthylisopropylamine au lieu de  $\beta$ -chloroéthylpipéridine.

On obtient le chlorhydrate sous la forme de microcristaux jaune très pâle; P.F. 218-219°C après cristallisation dans un mélange de benzène et de chloroforme.

Le deuxième isomère n'a pas été isolé.

EXEMPLE 26.

Préparation du dichlorhydrate de 2-( $\gamma$ -diméthylamino propyl)-2H-indéno/ $\text{1},\text{2},\text{3-cd}$   $\text{J}$ indazole.

En faisant réagir de la  $\gamma$ -chloropropyl-diméthylamine 5 avec le sel sodique du 1H-indéno/ $\text{1},\text{2},\text{3-cd}$   $\text{J}$ indazole, on a pu isoler le dichlorhydrate sous la forme de cristaux jaune pâle; P.F. 183-185°C. (acétone).

Il n'a pas été possible d'isoler l'autre isomère qu'on peut cependant préparer plus facilement à partir du 1-( $\gamma$ -chloropropyl)-1H-indéno/ $\text{1},\text{2},\text{3-cd}$   $\text{J}$ indazole (voir exemple 15).

EXEMPLE 27.

Préparation du chlorhydrate de 1-( $\gamma$ -diéthylamino propyl)-1H-indéno/ $\text{1},\text{2},\text{3-cd}$   $\text{J}$ indazole.

Cette fois-ci, on fait réagir la  $\gamma$ -chloropropyl-diéthylamine avec le sel sodique du 1H-indéno/ $\text{1},\text{2},\text{3-cd}$   $\text{J}$ indazole, et on applique le procédé de l'exemple 22 pour obtenir des cristaux jaune pâle hygroscopiques constitués par le chlorhydrate, P.F. 146-148°C (benzène).

Le deuxième isomère étant trop hygroscopique n'a pas pu être isolé.

20

EXEMPLE 28.

Préparation des esters éthyliques de l'acide 1H-indéno/ $\text{1},\text{2},\text{3-cd}$   $\text{J}$ -indazole-1-acétique et de l'acide 2H-indéno/ $\text{1},\text{2},\text{3-cd}$   $\text{J}$ indazole-2-acétique.

On place dans un ballon à trois cols 8,64 g du 1H-indéno/ $\text{1},\text{2},\text{3-cd}$   $\text{J}$ indazole et 100 ml de diméthylformamide anhydre. Après refroidissement de la solution à l'aide de glace, on ajoute au mélange 1,035 g d'hydrure de sodium et on agite le tout à l'abri de l'humidité jusqu'à ce que le dégagement d'hydrogène cesse. Après cela, on verse 8,35 g de bromoacétate d'éthyle et on agite le mélange 30 durant 1 heure. Après avoir versé le mélange de réaction sur de la glace, on filtre le précipité obtenu, on le lave à l'aide d'eau, on le séche, on le dissout dans du benzène et on l'analyse par chromatographie sur une colonne de gel de silice.

Par élution 1°) avec du benzène, on sépare comme produit 35 des cristaux blancs de l'ester éthylique de l'acide 1H-indéno/ $\text{1},\text{2},\text{3-cd}$   $\text{J}$ indazole-1-acétique fondant à 97,8°C (cyclohexane) avec un rendement de 64 %;

2°) avec du dichlorométhane, on sépare l'ester éthylique de l'acide 2H-indéno/ $\text{1},\text{2},\text{3-cd}$   $\text{J}$ -indazole-2-acétique fondant à 108-109°C sous forme de cristaux jaunes. Rendement 4%.

EXAMPLE 29.Préparation de l'acide 1H-indéno[1,2,3-cd]indazole acétique.

On chauffe au reflux le mélange suivant durant 15 minutes:

5 3,35 g d'ester éthylique de l'acide 1H-indéno[1,2,3-cd]indazole-1-acétique;

30 ml d'acide bromhydrique à 63 %.

On dilue ensuite ce mélange à l'aide de glace et on filtre le précipité obtenu, on le dissout dans de la soude tié-10 die et on le reprécipite à l'aide d'acide chlorhydrique dilué.

Après recristallisation dans du méthanol, on obtient des aiguilles blanches fondant à 212-213°C avec un rendement de 90 %.

EXAMPLE 30.Préparation du 1-(β-hydroxyéthyl)-1H-indéno[1,2,3-cd]indazole 15 et de 2-(β-hydroxyéthyl)-2H-indéno[1,2,3-cd]indazole.

On verse 1,15 g d'hydrure de sodium dans une solution de 9,6 g de 1H-indéno[1,2,3-cd]indazole dans 60 ml de diméthyl formamide anhydre, puis on y ajoute 4,4 g de β-chloroéthanol.

Après quelques heures de réaction, on verse le mélange sur de la glace et on filtre le précipité obtenu, on le lave, on le séche et on l'analyse sous la forme d'une solution benzénique par chromatographie sur de l'alumine.

Par élution 1°) avec un mélange de benzène et de dichlorométhane on sépare 4,8 g (50 %) de matière de départ;

2°) avec du dichlorométhane on sépare le 1-(β-hydroxyéthyl)-1H-indéno[1,2,3-cd]indazole sous forme de cristaux jaunes fondant à 111,8°C (cyclohexane). Rendement 27 %;

3°) avec de l'acétate d'éthyle on sépare le 2-(β-hydroxyéthyl)-2H-indéno[1,2,3-cd]indazole sous la forme de cristaux jaunes fondant à 172,4°C (tétrachlorure de carbone) avec un rendement de 13 %.

EXAMPLE 31.Préparation de 1-(β-acétoxyéthyl)-1H-indéno[1,2,3-cd]indazole.

On chauffe au reflux le mélange suivant durant 1 heure à l'abri de l'humidité:

0,7 g de 1-(β-hydroxyéthyl)-1H-indéno[1,2,3-cd]indazole

0,26 g de chlorure d'acétyle

0,25 ml de pyridine sèche

15 ml de benzène sec.

On refroidit ensuite le mélange et on lave la solution benzénique à l'aide d'eau. Après évaporation du solvant, on recristallise le résidu dans de l'éthanol. On obtient des paillettes jaunes fondant à 97°C avec un rendement pratiquement quantitatif.

EXEMPLE 32.

Préparation de 1-( $\gamma$ -hydroxypropyl)-1H-indéno[1,2,3-cd]indazole et du 2-( $\gamma$ -hydroxypropyl)-2H-indéno[1,2,3-cd]indazole.

On verse dans une solution de 4,06 g de 1H-indéno[1,2,3-cd]indazole dans 30 ml de diméthylformamide anhydre, 0,5 g d'hydrure de sodium et puis 2,4 g de  $\gamma$ -chloro-3-propanol. Après avoir agité durant 5 heures à 60°C, on verse la solution sur de la glace et on extrait la phase aqueuse au moyen de dichlorométhane.

Après évaporation du solvant, on dissout le résidu dans du benzène et on l'analyse par chromatographie sur de l'alumine.

Par élution

1°) avec du dichlorométhane, on sépare le 1-( $\gamma$ -hydroxypropyl)-1H-indéno[1,2,3-cd]indazole sous forme d'aiguilles jaunes fondant à 81°C (cyclohexane). Rendement: 53 %.

2°) avec de l'acétate d'éthyle, on sépare le 2-( $\gamma$ -hydroxypropyl)-2H-indéno[1,2,3-cd]indazole sous forme d'aiguilles jaunes fondant à 89,9°C (cyclohexane). Rendement: 20 %.

EXEMPLE 33.

Préparation du 1-( $\beta$ , $\gamma$ -dihydroxypropyl)-1H-indéno[1,2,3-cd]indazole et du 2-( $\beta$ , $\gamma$ -dihydroxypropyl)-2H-indéno[1,2,3-cd]indazole.

Dans une solution de 9,6 g de 1H-indéno[1,2,3-cd]indazole dans 60 ml de diméthylformamide anhydre, on verse 1,15 g d'hydrure de sodium et puis 6,07 g de  $\gamma$ -chloro- $\beta$ , $\gamma$ -dihydroxypropane. Après avoir agité durant 5 heures à 70°C, on verse la solution sur de la glace et on filtre le précipité obtenu, on le lave, on le sèche et on l'analyse sous la forme d'une solution benzénique par chromatographie sur de l'alumine.

Par élution

1°) avec du dichlorométhane, on sépare 27 % de matière de départ;

2°) avec de l'acétate d'éthyle, on sépare d'abord le 1-( $\beta$ , $\gamma$ -dihydroxypropyl)-1H-indéno[1,2,3-cd]indazole sous forme de cristaux blancs (benzène) fondant à 142,2°C. Rendement: 40 %.

Après cela, on trouve le 2-( $\beta$ , $\gamma$ -dihydroxypropyl)-2H-indéno[1,2,3-cd]indazole sous forme de cristaux jaune pâle fondant à 167°C. Rendement: 30 %.

EXEMPLE 34.

5 Préparation du 1-(méthoxyméthyl)-1H-indéno[1,2,3-cd]indazole et du 2-(méthoxyméthyl)-2H-indéno[1,2,3-cd]indazole.

Dans une solution de 3,08 g de 1H-indéno[1,2,3-cd]indazole dans 30 ml de diméthylformamide anhydre, on verse 0,37 g d'hydrure de sodium et puis 1,44 g de chlorodiméthyl éther.

Après 2 heures de réaction, on verse la solution sur de la glace et on filtre le précipité obtenu, on le lave à l'aide d'eau, on le sèche et on l'analyse par chromatographie en solution benzénique sur de l'alumine.

15 Par élution avec du benzène, on sépare le 1-(méthoxyméthyl)-1H-indéno[1,2,3-cd]indazole sous forme de cristaux jaunes fondant à 102,6°C. (isopropanol). Rendement: 40 %.

Dans les liqueurs-mère de l'éluat benzénique, on trouve le 2-(méthoxyméthyl)-2H-indéno[1,2,3-cd]indazole sous forme d'aiguilles jaunes fondant à 61,2°C (éther de pétrole 40-60°). Rendement: 15 %.

EXEMPLE 35.

Préparation de 1-( $\gamma$ -propynyl)-1H-indéno[1,2,3-cd]indazole.

Dans une solution de 11 g de 1H-indéno[1,2,3-cd]indazole dans 100 ml de diméthylformamide anhydre, on verse 1,37 g d'hydrure de sodium et puis 4,75 ml de bromure de propargyle.

Après 1 heure de réaction, on verse le mélange sur de la glace et on filtre le précipité obtenu, on le lave à l'aide d'eau et on le traite ensuite avec de l'éther de pétrole bouillant (40-60°). Après refroidissement, on obtient des aiguilles blanches fondant à 84°C. Rendement: 62 %.

EXEMPLE 36.

Préparation du 1-chloroacétyl-7-chloro-1H-indéno[1,2,3-cd]indazole.

On agite le mélange suivant durant 1 heure à température ambiante: 0,8 g de 1-chloroacétyl amino-4-chlorofluorénone oxime, 2,5 g de pentachlorure de phosphore, 50 ml de benzène anhydre.

A la fin de cette période de temps, on décompose le milieu de réaction à l'aide de glace, et on le neutralise à l'aide de bicarbonate de sodium. On sépare la phase benzénique, on la lave et on l'évapore jusqu'à siccité. Après recristallisation du

résidu dans du chloroforme, on obtient des cristaux jaunes ayant l'aspect d'ouate, fondant à 217-219°C.

EXEMPLE 37.

Préparation du 7-chloro-1H-indéno[1,2,3-cd]indazole.

5 a) Dans une suspension de 2,45 g de 4-chloro-1-amino-fluorénone oxime dans 120 ml de benzène sec, on verse par portions à température ambiante, tout en agitant 10,9 g de  $\text{PCl}_5$  et on continue d'agiter le mélange de réaction durant 2 heures à température ambiante. A la fin de cette période de temps, on détruit l'excès de  $\text{PCl}_5$  au moyen de glace et on sépare par filtration le précipité qui apparaît à l'interface. Ce précipité est lavé, séché et recristallisé dans du trichloréthylène. On obtient des microcristaux blancs fondant à 227-229°C. Le rendement varie de 84 à 88 %.

15 b) Un autre procédé d'obtention du même produit consiste à hydrolyser le 1-chloroacetyl-7-chloro-1H-indéno[1,2,3-cd]indazole en chauffant au reflux dans de l'éthanol en présence d'un acide fort ou d'une base forte. Le rendement est quantitatif.

20 EXEMPLE 38.

Préparation du 1-( $\beta$ -chloroéthyl)-7-chloro-1H-indéno[1,2,3-cd]indazole et du 2-( $\beta$ -chloroéthyl)-7-chloro-1H-indéno[1,2,3-cd]indazole.

A une solution de 1,15 g de 7-chloro-1H-indéno[1,2,3-cd]indazole dans 25 ml de diméthylformamide anhydre, on ajoute 25 0,32 g d'hydrure de sodium et après réaction de ce produit, 2,1 ml de 1,2-bromochloroéthane fraîchement distillé. Après avoir agité à température ambiante durant 2 heures, on verse la solution sur de la glace et on sépare par filtration le précipité obtenu, on le lave à l'aide d'eau et on le séche. Après recristallisation dans de l'éthanol, on obtient des cristaux de couleur crème ayant l'aspect d'ouate, fondant à 148,5-149,5°C, avec un rendement de 90%. On isole des liqueurs mère une petite quantité de l'autre isomère à savoir le 2-( $\beta$ -chloroéthyl)-7-chloro-2H-indéno[1,2,3-cd]indazole sous la forme de cristaux jaunes fondant à 185-186°C.

35 EXEMPLE 39.

Préparation du 1-( $\beta$ -bromoéthyl)-7-chloro-1H-indéno[1,2,3-cd]indazole.

Une solution de 1,13 g de 7-chloro-1H-indéno[1,2,3-cd]indazole dans 80 ml de méthanol anhydre contenant 0,055 mole de 40 méthylate de sodium est préparée. Cette solution est ensuite évaporée jusqu'à siccité et le résidu est extrait avec 50 ml de méthyléthyl cétone anhydre et on y ajoute 1,3 ml de 1,2-dibromoéthane. Après 15 minutes, on évapore le solvant et on extrait le résidu

À l'aide de cyclohexane chaud. On sépare par filtration une matière insoluble qui est la matière de départ inchangée et on laisse cristalliser le produit désiré. On obtient des cristaux blanc jaunâtre fondant à 139-141°C après plusieurs recristallisations dans de l'éther de pétrole léger. Le rendement varie de 5 30 à 40 %.

EXEMPLE 40.

Préparation du 1-( $\gamma$ -chloropropyl)-7-chloro-1H-indéno[1,2,3-cd]indazole.

10 On applique le procédé de l'exemple 39 sauf qu'on utilise du 1,3-bromopropane au lieu de 1,2-dibromoéthane. On obtient des ~~cristaux~~ de couleur crème fondant à 86-87°C après plusieurs cristallisations dans de l'éther de pétrole, avec un rendement de 70 %.

15 EXEMPLE 41.

Préparation de 1-( $\gamma$ -bromopropyl)-7-chloro-1H-indéno[1,2,3-cd]indazole.

20 On applique le procédé de l'exemple 39 sauf qu'on utilise du 1,3-dibromopropane au lieu de 1,2-dibromoéthane. On obtient des cristaux blancs fondant à 85-87 °C après plusieurs recristallisations, avec un rendement de 45 % (éther de pétrole léger).

EXEMPLE 42.

Préparation du 1-méthyl-7-chloro-1H-indéno[1,2,3-cd]indazole et du 2-méthyl-7-chloro-2H-indéno[1,2,3-cd]indazole.

25 On prépare une solution de 0,025 mole de 7-chloro-1H-indéno[1,2,3-cd]indazole dans 55 ml de méthanol absolu contenant 0,025 mole de méthylate de sodium. On ajoute ensuite 1,66 ml d'iodure de méthyle et on agite le mélange de réaction durant 48 heures à température ambiante. A la fin de cette période de 30 temps, on évapore le solvant sous vide et on extrait le résidu avec un mélange d'eau et de chloroforme.

15 On sépare la phase chloroformique, on la lave, on la sèche et on l'évapore jusqu'à siccité. On extrait le résidu à l'aide d'éther de pétrole et on l'analyse par chromatographie sur de l'alumine.

On sépare une première bande par élution à l'aide d'éther de pétrole, ce qui donne le 1-méthyl-7-chloro-1H-indéno[1,2,3-cd]indazole sous la forme d'aiguilles jaune pâle fines fondant à 93-94°C (éther de pétrole).

0 Par élution à l'aide d'un mélange à 50 % de benzène et de cyclohexane, on isole le 2-méthyl-7-chloro-2H-indéno[1,2,3-cd]indazole sous la forme de cristaux jaunes fondant à 125-127°C après plusieurs cristallisations dans de l'isopropanol.

EXEMPLE 43.

Préparation du 1( $\gamma$ -diméthylaminopropyl)-7-chloro-1H-indéno-  
1,2,3-cd  $\gamma$ indazole.

On chauffe le mélange suivant dans un autoclave  
5 durant 8 heures à 100°C.

1,5 g de 1-( $\gamma$ -chloropropyl)-7-chloro-1H-indéno-1,2,3-cd  $\gamma$ indazole, 20 ml d'une solution à 33 % de diméthylamine dans de l'éthanol.

Après cela, on évapore la solution sous vide et on  
10 extrait le résidu à l'aide d'acide chlorhydrique 1N et d'éther. La phase acide est alcalinisée et extraite à l'aide de dichlorométhane. Après évaporation du solvant, on extrait le résidu à l'aide d'une solution d'acide chlorhydrique dans du méthanol et on purifie par cristallisation dans de l'acétate d'éthyle le  
15 produit obtenu. On obtient avec un rendement de 57 % des cristaux de couleur crème fondant à 175-177°C.

EXEMPLE 44.

Préparation du chlorhydrate de 1-( $\beta$ -pipéridinoéthyl)-7-chloro-1H-indéno-1,2,3-cd  $\gamma$ indazole.

20 On chauffe au reflux le mélange suivant durant 24 heures: 0,66 g de 1-( $\beta$ -bromoéthyl)-7-chloro-1H-indéno-1,2,3-cd  $\gamma$ indazole, 0,45 ml de pipéridine, 50 ml d'isopropanol. A la fin de cette période de temps, on évapore la solution jusqu'à siccité et on extrait le résidu à l'aide d'eau et de chloroforme. On 25 sépare la couche chloroformique, on la lave à l'aide d'eau et on la traite à l'aide d'acide chlorhydrique N. Cette phase est ensuite relavée, séchée et évaporée jusqu'à siccité et le résidu est recristallisé dans de la méthyl éthyl cétone. On obtient des cristaux blancs fondant à 237-239°C.

EXEMPLE 45.

Préparation du chlorhydrate de 1-( $\gamma$ -n-butylaminopropyl)-7-chloro-1H-indéno-1,2,3-cd  $\gamma$ indazole.

30 On chauffe au reflux le mélange suivant: 0,6 g de 1-( $\gamma$ -chloropropyl)-7-chloro-1H-indéno-1,2,3-cd  $\gamma$ indazole, 25 ml de n-butylamine. Après chauffage au reflux, on applique le procédé de l'exemple 44 et on obtient des cristaux jaune pâle fondant à 165-167°C avec un rendement de 96 % après recristallisation dans de la méthyl éthyl cétone.

EXEMPLE 46.

40 Préparation du chlorhydrate de 1-( $\gamma$ -pipéridinopropyl)-7-chloro-1H-indéno-1,2,3-cd  $\gamma$ indazole.

On chauffe au reflux le mélange suivant durant 1 heure: 0,6 g de 1-( $\gamma$ -chloropropyl)-7-chloro-1H-indéno-1,2,3-cd  $\gamma$ indazole, 15 ml de pipéridine. En appliquant le procédé de l'exemple 44, 45 on obtient des cristaux blancs contenant 1/3 de molécule de benzène et fondant à 168-170°C après cristallisation dans du benzène.

EXEMPLE 47.

Préparation du chlorhydrate de 1-(Y-morpholino)propyl-7-chloro-1H-indéno/1,2,3-cd 7indazole.

On chauffe au reflux le mélange suivant durant 1 heure

5 30 minutes: 0,6 g de 1-(Y-chloropropyl)-7-chloro-1H-indéno/1,2,3-cd 7indazole, 15 ml de morpholine. A la fin de cette période de temps, on évapore la solution jusqu'à siccité et on extrait le résidu à l'aide d'un mélange d'eau et de chloroforme. On lave la solution chloroformique, on la sèche et on l'évapore jusqu'à siccité.

10 15 minutes: On extrait le résidu à l'aide d'éther et on le traite à l'aide d'une quantité stoechiométrique d'une solution saturée d'acide chlorhydrique dans du méthanol. Après cristallisation dans du benzène, on obtient des cristaux jaune pâle fondant à 193-195°C. Rendement: 80 %.

15 EXEMPLE 48.

Préparation du 1-allyl-7-chloro-1H-indéno/1,2,3-cd 7indazole.

On chauffe au reflux le mélange suivant pendant 17 heures: 0,7 g de 1-(Y-bromopropyl)-7-chloro-1H-indéno/1,2,3-cd 7indazole, 0,45 ml de pipéridine, 50 ml d'isopropanol. A la fin de cette période de temps, on évapore la solution jusqu'à siccité et on recristallise le résidu dans du méthanol. On obtient des cristaux blanc jaunâtre fondant à 65,5-66,5°C. Le rendement est pratiquement quantitatif.

EXEMPLE 49.

25 Préparation du 1-(β-diméthylamino éthyl)-7-chloro-1H-indéno/1,2,3-cd 7indazole.

On chauffe le mélange suivant durant 8 heures à 100°C dans un autoclave: 1,45 g de 1-(β-chloroéthyl)-7-chloro-1H-indéno/1,2,3-cd 7indazole, 20 ml d'une solution d'alcool contenant 33 % de diméthylamine. Après cela, on évapore la solution sous vide et on extrait le résidu à l'aide d'acide chlorhydrique N. On lave la solution acide à l'aide d'éther. La phase acide est ensuite alcalinisée et extraite à l'aide de dichlorométhane. La solution de dichlorométhane est lavée, séchée et évaporée jusqu'à siccité. Le résidu est traité à l'aide de méthanol contenant de l'acide chlorhydrique et le chlorhydrate obtenu est purifié par plusieurs cristallisations dans de la méthyl éthyl cétone. On obtient des cristaux jaunes fondant à 200-202°C. Rendement: 50 %. Le produit est identique à celui qu'on obtient par réaction du 7-chloro-1H-indéno/1,2,3-cd 7indazole avec la β-chloroéthyldiméthylamine.

EXEMPLE 50.

Préparation du chlorhydrate de 1-( $\beta$ -diéthylaminoéthyl)-7-chloro-1H-indéno $\langle\!\!\langle$ 1,2,3-cd $\rangle\!\!\rangle$ indazole et du chlorhydrate de 2-( $\beta$ -diéthylaminoéthyl)-7-chloro-2H-indéno $\langle\!\!\langle$ 1,2,3-cd $\rangle\!\!\rangle$ indazole.

5 a) Une solution de 0,017 mole de 7-chloro-1H-indéno $\langle\!\!\langle$ 1,2,3-cd $\rangle\!\!\rangle$ indazole dans 60 ml de méthanol absolu contenant 0,017 mole de méthylate de sodium est préparée. On ajoute ensuite 0,023 mole de  $\beta$ -chloroéthyldiéthylamine et on chauffe au reflux le mélange de réaction durant quelques heures tout en agitant jusqu'à ce que 10 le pH approche de 7 à 7,5. On évapore ensuite le solvant sous vide et on extrait le résidu à l'aide d'eau et de chloroforme. On sépare la phase chloroformique, on la lave, on la séche et on l'évapore jusqu'à siccité. Après avoir été dissous dans du cyclohexane, le résidu est analysé par chromatographie sur de l'alumine basique.

15 Par élution avec du cyclohexane, on obtient une huile qu'on traite avec une solution d'acide chlorhydrique dans du méthanol, ce qui donne le chlorhydrate de 1-( $\beta$ -diéthylaminoéthyl)-7-chloro-1H-indéno $\langle\!\!\langle$ 1,2,3-cd $\rangle\!\!\rangle$ indazole sous forme d'aiguilles jaune 20 pâle fondant à 183-184°C après plusieurs recristallisations dans de l'acétone.

25 Par élution à l'aide d'un mélange de benzène et de cyclohexane, on sépare l'autre isomère dont le chlorhydrate se présente sous la forme de cristaux jaunes fondant à 201-202°C (acétone).

b) Le chlorhydrate de 1-( $\beta$ -diéthylaminoéthyl)-7-chloro-1H-indéno $\langle\!\!\langle$ 1,2,3-cd $\rangle\!\!\rangle$ indazole est également obtenu par réaction et chauffage au reflux du mélange suivant durant 16 heures: 0,6 g de 1-( $\beta$ -bromoéthyl)-7-chloro-1H-indéno $\langle\!\!\langle$ 1,2,3-cd $\rangle\!\!\rangle$ indazole, 30 10 ml de diéthylamine. Le mélange de réaction est ensuite évaporé jusqu'à siccité et le résidu est extrait à l'aide d'eau et de chloroforme. La phase chloroformique est séparée, lavée, séchée et évaporée jusqu'à siccité. Le résidu est traité à l'aide d'une solution d'acide chlorhydrique dans du méthanol ce qui donne des cristaux 35 fondant à 183-184°C sans abaissement du point de fusion quand ils sont mélangés au chlorhydrate de 1-( $\beta$ -diéthylaminoéthyl)-7-chloro-1H-indéno $\langle\!\!\langle$ 1,2,3-cd $\rangle\!\!\rangle$ indazole obtenu conformément à l'exemple 50a ci-dessus.

c) On obtient le même produit en faisant réagir la diéthylamine avec du 1-( $\beta$ -chloroéthyl)-7-chloro-1H-indéno $\langle\!\!\langle$ 1,2,3-cd $\rangle\!\!\rangle$ indazole.

EXEMPLE 51.

Préparation de 1-chloroacétyl-9-chloro-1H-indéno/1,2,3-cd/indazole.

On agite le mélange suivant durant 24 heures à température ambiante: 0,8 g de 2-chloro-1-chloroacétylamino-9-fluorénone oxime, 2,72 g de  $\text{PCl}_5$ , 60 ml de benzène anhydre. On détruit ensuite l'excès de pentachlorure de phosphore au moyen de glace et on extrait le produit à l'aide de benzène. La solution benzénique est séparée, lavée, séchée et évaporée jusqu'à siccité. Le résidu est recristallisé dans du cyclohexane et on obtient des cristaux ayant l'aspect d'ouate, blanche ou jaune. P.F. 199-200°C. Rendement: pratiquement quantitatif.

EXEMPLE 52.

Préparation du 9-chloro-1H-indéno/1,2,3-cd/indazole.

15 a) Dans une suspension de 2,45 g de 2-chloro-1-amino-9-fluorénone oxime dans 120 ml de benzène sec, on verse par portions à température ambiante tout en agitant 10,9 g de  $\text{PCl}_5$ . On agite ensuite le mélange durant 2 heures. A la fin de cette période de temps, on détruit l'excès de pentachlorure de phosphore à l'aide de glace et on sépare la phase benzénique, on la lave, on la séche et on l'analyse directement par chromatographie. Après élution à l'aide de benzène et enlèvement des impuretés, on effectue l'élution à l'aide de chloroforme et on obtient ainsi de bons produits qu'on purifie en effectuant plusieurs cristallisations dans du cyclohexane. Le produit consiste en micro-cristaux blancs fondant à 202-204°C.

b) Le rendement de la réaction susdite n'est pas très élevé mais on peut obtenir le produit avantageusement par hydrolyse du 9-chloro-1-chloroacétyl-1H-indéno/1,2,3-cd/indazole comme suit:

On chauffe au reflux le mélange suivant durant 24 heures: 30 0,46 g de 1-chloroacétyl-9-chloro-1H-1,2,3-cd/indazole, 50 ml d'éthanol, 1,5 ml d'acide chlorhydrique concentré. On évapore ensuite la solution et on extrait le résidu à l'aide d'eau et de chloroforme. On sépare la couche chloroformique, on la lave et on l'évapore jusqu'à siccité. On recristallise le résidu dans du cyclohexane et on obtient le produit susdit avec un bon rendement.

EXEMPLE 53.

Préparation du chlorhydrate de 1-( $\gamma$ -diméthylaminopropyl)-9-chloro-1H-indéno/1,2,3-cd/indazole et du chlorhydrate de 2-( $\gamma$ -diméthylaminopropyl)-9-chloro-2H-indéno/1,2,3-cd/indazole.

40 On dissout 3,4 g de chloro-1H-indéno/1,2,3-cd/indazole dans 50 ml de méthanol contenant 0,015 mole de méthylate de sodium. On ajoute ensuite 0,02 mole de  $\gamma$ -chloropropyldiméthylamine et on chauffe le mélange de réaction au reflux tout en agitant durant 18 heures.

À la fin de cette période de temps, on chasse le solvant et on extrait le résidu à l'aide d'eau et de chloroforme. On lave la solution chloroformique, on la séche et on l'évapore jusqu'à siccité. On extrait le résidu à l'aide d'éther de pétrole et on l'analyse par chromatographie sur de l'alumine.

Par élution à l'aide d'un mélange d'éther de pétrole et de cyclohexane, on obtient un produit qu'on traite avec une solution saturée d'acide chlorhydrique dans du méthanol, ce qui donne le chlorhydrate de 1-( $\gamma$ -diméthylaminopropyl)-9-chloro-1H-indénol-1,2,3-cd<sub>2</sub> indazole sous la forme de micro-cristaux blanc jaunâtre fondant à 221-222°C après cristallisation dans de l'isopropanol. Rendement: 50 %.

Par élution avec du benzène, on sépare l'autre isomère dont le chlorhydrate consiste en cristaux jaunes fondant à 213-214°C après cristallisation dans de l'isopropanol. Rendement: 12%.

#### EXEMPLE 54.

##### Préparation de 7-nitro-1H-indénol-1,2,3-cd<sub>2</sub> indazole.

On prépare d'abord la 4-nitro-1-amino-9-fluorénone oxime en chauffant au reflux le mélange suivant durant 20 heures:

20 2 g de 4-nitro-1-amino-fluorénone, 2 g de chlorhydrate d'hydroxylamine, 20 cm<sup>3</sup> de pyridine. On verse ensuite la solution sur de la glace et on filtre le précipité obtenu, on le lave, on le séche et on le cristallise dans du méthanol. On obtient des microcristaux jaunes fondant à 251-252°C avec un rendement de 90 %. On agite ensuite le mélange suivant durant 96 heures: 33,7 g de 4-nitro-1-amino-9-fluorénone oxime, 150 g de pentachlorure de phosphore, 1500 ml de benzène sec. On ajoute ensuite de la glace et on sépare par filtration le précipité obtenu à l'interface des deux solutions. Ce précipité est lavé, séché et recristallisé dans de l'acétate d'éthyle.

30 Rendement: 90 % de cristaux jaunes fondant à 266-267°C.

#### EXEMPLE 55.

##### Préparation du 1-méthyl-7-nitro-1H-indénol-1,2,3-cd<sub>2</sub> indazole et du 2-méthyl-7-nitro-2H-indénol-1,2,3-cd<sub>2</sub> indazole.

On prépare le mélange suivant: 11,86 g de 7-nitro-1H-indénol-1,2,3-cd<sub>2</sub> indazole, 105 ml d'une solution de méthylate de sodium contenant 1,2 g de sodium par 100 ml de méthanol, 50 ml de méthanol. Quand tout est dissous, on y ajoute 3,4 ml d'iodure de méthyle à température ambiante et on agite la solution pendant 18 heures. À la fin de cette période de temps, on évapore le solvant et on extrait le résidu à l'aide de chloroforme. La solution chloroformique est lavée, à l'aide d'eau, séchée et évaporée jusqu'à siccité. Le résidu subit une extraction à l'aide de benzène et est analysé par chromatographie sur de l'alumine basique. L'élution avec du benzène donne du 1-méthyl-7-nitro-1H-indénol-1,2,3-cd<sub>2</sub> indazole sous forme d'aiguilles jaunes fondant à 170-171°C après plusieurs recristallisations dans du méthanol. Rendement: 50 %.

L'élution avec un mélange de benzène et de chloroforme donne le 2-méthyl-7-nitro-1H-indéno[1,2,3-cd]indazole sous forme de microcristaux orange fondant à 211-212°C après plusieurs recristallisations dans de l'acétone. Rendement: 30 %.

5 EXEMPLE 56.

Préparation du 1-(Y-chloropropyl)-7-nitro-1H-indéno[1,2,3-cd]indazole et du 2-(Y-chloropropyl)-7-nitro-2H-indéno[1,2,3-cd]indazole.

a) On chauffe au reflux le mélange suivant durant 2 heures: 2,37 g de 7-nitro-1H-indéno[1,2,3-cd]indazole, 0,25 g de sodium dissous dans 50 ml de méthanol absolu, 8 g de 1,3-bromochloropropane.

10 pane.

15 A la fin de cette période de temps, on évapore le solvant et l'excès de réactif sous vide et on analyse le résidu par chromatographie sur de l'alumine basique. Le 1-(Y-chloropropyl)-7-nitro-1H-indéno[1,2,3-cd]indazole subit une élution à l'aide de benzène et apparaît sous la forme de cristaux jaunes fondant à 132-132,5°C après cristallisation dans de l'éther de pétrole (80-100°). Rendement: 45 %. L'isomère est ensuite élué à l'aide de chloroforme et apparaît sous la forme de microcristaux orange fondant à 130-130,5°C (mélange de benzène et d'éther de pétrole 80-100°C).

20 Rendement: 25 %.

b) On effectue la même réaction en faisant réagir à température ambiante le 1,3-bromochloropropane avec le sel sodique du 7-nitro-1H-indéno[1,2,3-cd]indazole préparé par réaction de ce dernier composé avec l'hydrure de sodium dans du diméthylformamide sec.

25 Le rendement en dérivés 1- et 2- substitués est respectivement de

54 % et de 16 %.

EXEMPLE 57.

Préparation du 1-(β-chloroéthyl)-7-nitro-1H-indéno[1,2,3-cd] et du 2-vinyl-7-nitro-2H-indéno[1,2,3-cd]indazole.

30 a) On applique le procédé de l'exemple 56 sauf qu'on fait réagir le 1,2-chlorobromoéthane au lieu de 1,3-bromochloropropane, et on sépare les produits de réaction par chromatographie sur de l'alumine.

35 Par élution à l'aide de benzène, on sépare d'abord le 1-(β-chloroéthyl)-7-nitro-1H-indéno[1,2,3-cd]indazole sous la forme d'un produit ayant l'apparence d'ouate jaune fondant à 165 à 166°C (benzène-éther de pétrole 80-100°C).

Par élution à l'aide de chloroforme, on obtient un produit ayant l'aspect d'une ouate orange fondant à 181-182°C (benzène-éther de pétrole 80-100°C) qui se révèle être le 2-vinyl-7-nitro-2H-indéno[1,2,3-cd]indazole.

b) On obtient les mêmes produits en faisant réagir, le 1,2-chlorobromoéthane avec le sel sodique du 7-nitro-1H-indéno-1,2,3-cdindazole préparé par la réaction de ce dernier avec l'hydrure de sodium dans le diméthylformamide.

5 EXEMPLE 58.

Préparation de 1-( $\beta$ -diméthylaminoéthyl)-7-nitro-1H-indéno-1,2,-3-cdindazole, du 2-( $\beta$ -diméthylaminoéthyl)-7-nitro-2H-indéno-1,2,3-cdindazole et des chlorhydrates de ces composés.

On fait réagir le sel sodique du 7-nitro-1H-indéno-10 1,2,3-cdindazole avec la  $\beta$ -chloroéthyldiméthylamine comme suit: On prépare une solution de 16,6 g de 7-nitro-1H-indéno-1,2,3-cdindazole dans 150 ml d'éthanol contenant 0,077 mole de sodium métallique dissous. On verse ensuite 0,098 mole de  $\beta$ -chloroéthyldiméthylamine et on chauffe le mélange au reflux 15 durant quelques heures jusqu'à ce que le pH approche de 7,5 à 8. On évapore ensuite le solvant sous vide et on opère l'extraction sur le résidu à l'aide d'un mélange d'eau et de chloroform. On sépare la phase chloroformique, on la lave, on la sèche et on l'évapore jusqu'à siccité. On extrait le résidu à 20 l'aide d'un mélange de 50 % de benzène et de cyclohexane et on effectue une chromatographie sur de l'alumine basique. En éluant successivement avec du benzène et avec des pourcentages croissants de chloroforme, on sépare les deux bases isomères:

1°) le 1-( $\beta$ -diméthylaminoéthyl)-7-nitro-1H-indéno-25 1,2,3-cdindazole, dont le chlorhydrate après cristallisation dans l'isopropanol se présente sous la forme de cristaux jaunes fondant à 254-256°C. La base correspondante consiste en microcristaux jaune orange; après cristallisation dans de l'éther de pétrole, ces cristaux fondent à 99-99,5°C. Rendement: 35 %.

2°) le 2-( $\beta$ -diméthylaminoéthyl)-7-nitro-2H-indéno-30 1,2,3-cdindazole dont le chlorhydrate consiste, après cristallisation dans du méthanol, en cristaux rouge orange fondant à 259-261°C. La base correspondante consiste en microcristaux orange fondant à 80-81°C après cristallisation dans de l'éther de pétrole. Rendement: 10 %.

35 EXEMPLE 59.

Préparation du 1-( $\beta$ -diéthylaminoéthyl)-7-nitro-1H-indéno-1,2,3-cdindazole, du 2-( $\beta$ -diéthylaminoéthyl)-7-nitro-2H-indéno-1,2,3-cdindazole et des chlorhydrates de ces composés.

40 On applique le procédé de l'exemple 58 sauf qu'on fait réagir le sel sodique du 7-nitro-1H-indéno-1,2,3-cdindazole avec de la  $\beta$ -chloroéthyldiéthylamine au lieu de  $\beta$ -chloroéthyldiméthylamine. Après séparation de l'isomère selon la méthode usuelle, on obtient:

1°) le 1-( $\beta$ -diéthylaminoéthyl)-7-nitro-1H-indéno-  
 $\text{[}1,2,3-\text{cd}\text{]} \text{indazole}$ , dont le chlorhydrate consiste, après cristallisation dans l'isopropanol, en cristaux jaunes fondant à 229-230°C. La base correspondante consiste en paillettes jaunes fondant à 84-85°C après cristallisation dans le cyclohexane. Rendement: 40 %.

2°) le 2-( $\beta$ -diéthylaminoéthyl)-7-nitro-2H-indéno- $\text{[}1,2,3-\text{cd}\text{]} \text{indazole}$ , dont le chlorhydrate consiste après cristallisation dans l'éthanol, en cristaux rouges fondant à 227-228°C. Il n'a pas été possible d'isoler la base correspondante sous la forme de cristaux mais plutôt sous la forme d'une huile rougeâtre. Rendement: 40 %.

On effectue la même réaction en utilisant l'alcool butylique tertiaire comme solvant et le rendement des deux isomères est respectivement de 60 % et de 30 %.

#### EXEMPLE 60.

Préparation du 1-( $\gamma$ -diméthylaminopropyl)-7-nitro-1H-indéno- $\text{[}1,2,3-\text{cd}\text{]} \text{indazole}$ , du 2-( $\gamma$ -diméthylaminopropyl)-7-nitro-2H-indéno- $\text{[}1,2,3-\text{cd}\text{]} \text{indazole}$  et des chlorhydrates de ces composés.

a) Pour préparer le 1-( $\gamma$ -diméthylaminopropyl)-7-nitro-1H-indéno- $\text{[}1,2,3-\text{cd}\text{]} \text{indazole}$ , on chauffe au reflux le mélange suivant durant 15 heures: 0,63 g de 1-( $\gamma$ -chloropropyl)-7-nitro-1H-indéno- $\text{[}1,2,3-\text{cd}\text{]} \text{indazole}$ , 25 ml d'une solution à 33 % de diméthylamine dans l'éthanol. On évapore ensuite le mélange jusqu'à siccité et on opère une extraction sur le résidu à l'aide d'éther de pétrole léger puis on le filtre. Le chlorhydrate est ensuite préparé selon la méthode usuelle. On obtient des cristaux jaunes identiques à ceux obtenus à l'exemple 60b ci-après.

b) On applique le procédé de l'exemple 58 en faisant réagir le sel sodique du 7-nitro-1H-indéno- $\text{[}1,2,3-\text{cd}\text{]} \text{indazole}$  avec la  $\gamma$ -chloropropyl diméthylamine au lieu de la  $\beta$ -chloroéthyldiméthylamine. Après séparation des isomères selon la méthode usuelle, on obtient:

1°) le 1-( $\gamma$ -diméthylaminopropyl)-7-nitro-1H-indéno- $\text{[}1,2,3-\text{cd}\text{]} \text{indazole}$ , dont le chlorhydrate consiste, après cristallisation dans l'isopropanol, en cristaux jaunes fondant à 253-255°C. Rendement: 40 %. La base consiste en une huile qu'il n'a pas été possible de faire cristalliser.

2°) le 2-( $\gamma$ -diméthylaminopropyl)-7-nitro-2H-indéno- $\text{[}1,2,3-\text{cd}\text{]} \text{indazole}$ , dont le chlorhydrate consiste, après cristallisation dans l'acétone, en cristaux rouge orange fondant à 232-234°C. La base correspondante consiste en cristaux rouge orange fondant à 118-120°C après cristallisation dans le cyclohexane. Rendement: 10 %.

On récupère 50 % de matière de départ inchangée par élution à l'aide de chloroforme.

c) On effectue la même réaction en utilisant comme solvant du diméthylformamide, en faisant le sel sodique au moyen 5 d'hydrure de sodium et en faisant réagir ce sel sodique avec la  $\gamma$ -chloropropyl diméthylamine à 60°C. On obtient 50 % de 1-( $\gamma$ -diméthylaminopropyl)-7-nitro-1H-indéno[1,2,3-cd]indazole, 25 % de 2-( $\gamma$ -diméthylaminopropyl)-7-nitro-2H-indéno[1,2,3-cd]indazole et 25 % de matière de départ.

10 EXEMPLE 61.

Préparation du 1-( $\gamma$ -diéthylaminopropyl)-7-nitro-1H-indéno[1,2,3-cd]indazole, du 2-( $\gamma$ -diéthylaminopropyl)-7-nitro-2H-indéno[1,2,3-cd]indazole et des chlorhydrates de ces composés.

a) On applique le procédé de l'exemple 58 sauf qu'on fait 15 réagir le sel sodique du 7-nitro-1H-indéno[1,2,3-cd]indazole avec de la  $\gamma$ -chloropropyl diéthylamine au lieu de  $\beta$ -chloroéthyl-diméthylamine. Après séparation des isomères selon la méthode usuelle, on obtient:

20 1°) le 1-( $\gamma$ -diéthylaminopropyl)-7-nitro-1H-indéno[1,2,3-cd]indazole, dont le chlorhydrate consiste, après cristallisation dans l'isopropanol, en cristaux jaunes fondant à 196-198°C. La base correspondante consiste en cristaux jaunes fondant à 48-49 °C après cristallisation dans l'éther de pétrole 30°-40°C.

25 2°) le 2-( $\gamma$ -diéthylaminopropyl)-7-nitro-2H-indéno[1,2,3-cd]indazole, dont le chlorhydrate consiste, après cristallisation dans l'acétone, en cristaux orange rouge fondant à 216-218°C. La base correspondante consiste en une huile qu'il n'a pas été possible de cristalliser.

30 b) On obtient également le 2-( $\gamma$ -diéthylaminopropyl)-7-nitro-2H-indéno[1,2,3-cd]indazole en chauffant au reflux le mélange suivant durant 48 heures: 0,63 g de 2-( $\gamma$ -chloropropyl)-7-nitro-2H-indéno[1,2,3-cd]indazole, 20 ml de diéthylamine sèche, 40 ml de benzène anhydre.

35 On évapore ensuite la solution sous vide. On extrait le résidu à l'aide d'éther de pétrole et on sépare par filtration une matière insoluble (matière de départ). On prépare ensuite le chlorhydrate de la base conformément au procédé usuel et, après cristallisation dans de l'acétone, on obtient des cristaux fondant à 218-220°C qui se révèlent identiques aux cristaux obtenus conformément à l'exemple 61a ci-dessus.

EXEMPLE 62.

Préparation du 1-( $\beta$ -pipéridinoéthyl)-7-nitro-1H-indéno $\langle\overline{1,2,3}$ -cd $\rangle$ indazole, du 2-( $\beta$ -pipéridinoéthyl)-7-nitro-2H-indéno $\langle\overline{1,2,3}$ -cd $\rangle$ indazole et des chlorhydrates de ces composés.

5 a) On applique le procédé de l'exemple 58 sauf qu'on fait réagir le sel sodique du 7-nitro-1H-indéno $\langle\overline{1,2,3}$ -cd $\rangle$ indazole avec de la N- $\beta$ -chloroéthylpipéridine au lieu de  $\beta$ -chloroéthyl-diméthylamine. Après séparation des isomères conformément au procédé usuel, on obtient:

10 1°) le 1-( $\beta$ -pipéridinoéthyl)-7-nitro-1H-indéno $\langle\overline{1,2,3}$ -cd $\rangle$ indazole, dont le chlorhydrate consiste, après cristallisation dans de l'isopropanol, en cristaux jaunes fondant à 258-259°C. La base consiste en microcristaux jaunes fondant à 87-88°C après cristallisation dans de l'éther de pétrole (35-40°C).

15 2°) le 2-( $\beta$ -pipéridinoéthyl)-7-nitro-2H-indéno $\langle\overline{1,2,3}$ -cd $\rangle$ indazole dont le chlorhydrate consiste, après cristallisation dans du méthanol, en cristaux rouges fondant à 267-268°C.

b) On obtient également le 1-( $\beta$ -pipéridinoéthyl)-7-nitro-1H-indéno $\langle\overline{1,2,3}$ -cd $\rangle$ indazole en chauffant au reflux durant 2 heures le mélange suivant: 0,5 g de 1-( $\beta$ -chloroéthyl)-7-nitro-1H-indéno $\langle\overline{1,2,3}$ -cd $\rangle$ indazole, 20 ml de pipéridine. On évapore ensuite le mélange jusqu'à siccité et on extrait le résidu avec de l'éther de pétrole chaud. On sépare par filtration le chlorhydrate de pipéridine. On concentre ensuite la solution et on obtient de fines aiguilles jaunes fondant à 87-88 °C. Le chlorhydrate est également identique au produit obtenu par la réaction du sel sodique du 7-nitro-1H-indéno $\langle\overline{1,2,3}$ -cd $\rangle$ indazole avec la N- $\beta$ -chloroéthyl-pipéridine selon l'exemple 62a ci-dessus.

EXEMPLE 63.0 Préparation du 9-nitro-1H-indéno $\langle\overline{1,2,3}$ -cd $\rangle$ indazole.

On prépare d'abord la 2-nitro-1-amino-9-fluorénone oxime en chauffant au reflux le mélange suivant durant quelques heures: 6 g de 2-nitro-1-amino-9-fluorénone, 6 g de chlorhydrate d'hydroxylamine, 60 ml de pyridine. On verse ensuite la solution sur de la 5 glace et on sépare par filtration le précipité obtenu, on le lave, on le séche et on le recristallise dans du méthanol. On obtient des cristaux jaune orange. Le rendement est pratiquement quantitatif.

On chauffe ensuite le mélange suivant au reflux durant une 1/2 heure: 1,28 g de 2-nitro-1-amino-9-fluorénone oxime, 5,24 g de 10 pentachlorure de phosphore, 20 ml de benzène anhydre. À la fin de cette période de temps, on détruit l'excès de pentachlorure de phosphore au moyen de glace et on neutralise la phase aqueuse. Après extraction avec du benzène, on lave la solution benzénique, on la

sèche et on la fait passer dans une colonne d'alumine pour effectuer une chromatographie.

L'élation avec du chloroforme donne le produit désiré qui, après cristallisation dans du benzène, fond à 245-5 247°C sous la forme de microcristaux jaunes.

EXEMPLE 64.

Préparation du 1-( $\beta$ -diéthylaminoéthyl)-9-nitro-1H-indéno- $\langle$ 1,2,3-cd $\rangle$ indazole, du 2-( $\beta$ -diéthylaminoéthyl)-9-nitro-2H-indéno- $\langle$ 1,2,3-cd $\rangle$ indazole et des chlorhydrates de ces deux posés.

On chauffe le sel sodique du 9-nitro-1H-indéno- $\langle$ 1,2,3-cd $\rangle$ indazole au reflux et on le fait réagir durant 1 heure avec de la  $\beta$ -chloroéthyldiéthylamine. On sépare les deux isomères par chromatographie sur de l'alumine.

15 Le 1-( $\beta$ -diéthylaminoéthyl)-9-nitro-1H-indéno- $\langle$ 1,2,3-cd $\rangle$ indazole consiste en microcristaux orange fondant à 125-126°C après plusieurs recristallisations dans du méthanol. Le chlorhydrate fond à 273-274°C après cristallisation dans du chloroforme. Rendement: 70 %.

20 Le 2-( $\beta$ -diéthylaminoéthyl)-9-nitro-2H-indéno- $\langle$ 1,2,3-cd $\rangle$ indazole consiste en microcristaux rouges fondant à 126-128°C après plusieurs recristallisations dans du cyclohexane et produit, quand il est mélangé avec l'isomère obtenu ci-dessus, un abaissement du point de fusion.

Après cristallisation dans un mélange de benzène et de 25 cyclohexane, le chlorhydrate consiste en aiguilles rouges fines fondant à 237-239°C. Rendement: 13 %.

EXEMPLE 65.

Préparation du 7-amino-1H-indéno- $\langle$ 1,2,3-cd $\rangle$ indazole.

On chauffe au reflux le mélange suivant durant une 1/2 30 heure: 1 g de 7-nitro-1H-indéno- $\langle$ 1,2,3-cd $\rangle$ indazole; 3,6g de chlorure stanneux, 6 ml d'acide chlorhydrique concentré, 50 ml de méthanol.

On dilue ensuite la solution avec de l'eau et on l'alcalinise fortement à l'aide de soude. Le précipité obtenu est filtré, 35 lavé, séché et recristallisé dans un mélange d'acétate d'éthyle et d'éther de pétrole (80-100°). On obtient des microcristaux rouges fondant à 254-255°C avec un rendement de 90 %.

EXEMPLE 66.

Préparation de 7-amino-1-méthyl-1H-indéno- $\langle$ 1,2,3-cd $\rangle$ indazole.

40 a) On obtient ce produit par hydrogénéation en solution méthanolique en présence de nickel de Raney, du 7-nitro-1-méthyl-1H-indéno- $\langle$ 1,2,3-cd $\rangle$ indazole et il se présente sous la forme de paillettes jaunes fondant à 159-160°C. Rendement: 85 %.

On a préparé un chlorhydrate qui fond à 245-247°C (méthanol-éther).

b) On obtient le même produit en opérant la réduction à l'aide de chlorure stannieux en présence d'acide chlorhydrique

5 concentré dans de l'alcool méthylique. Rendement: 79 %.

c) On obtient également le même produit en opérant la réduction du 7-nitro-1-méthyl-1H-indéno[1,2,3-cd]indazole dissous dans du méthanol et en utilisant comme agent réducteur de l'hydro-sulfite de sodium. Rendement: 57 %.

10 EXEMPLE 67.

Préparation du 7-acétamino-1-méthyl-1H-indéno[1,2,3-cd]7-indazole.

On agite le mélange suivant durant 3 heures: 2,44 g de 7-amino-1-méthyl-1H-indéno[1,2,3-cd]indazole, 0,86 ml de chlorure d'acétyle, 0,97 ml de pyridine, 250 ml d'éther sec.

Après cela, on filtre la suspension et on lave à l'aide d'eau le précipité obtenu, on le sèche et on le recristallise dans un mélange de benzène et de chloroforme. On obtient des cristaux blanc jaunâtre fondant à 255-257°C. Rendement: 82 %.

11 EXEMPLE 68.

Préparation du 7-amino-2-méthyl-2H-indéno[1,2,3-cd]7-indazole.

a) On chauffe au reflux le mélange suivant durant 2 heures: 0,5 g de 7-nitro-2-méthyl-2H-indéno[1,2,3-cd]indazole, 2 g de chlorure stannieux, 3,5 ml d'acide chlorhydrique concentré, 40 ml de méthanol.

Après cela, on refroidit la suspension et on filtre les cristaux obtenus. Ensuite, on en fait une suspension dans une solution de bicarbonate de sodium. Après filtration et cristallisation dans un mélange de cyclohexane et de dichlorométhane on obtient des aiguilles jaunes fondant à 197-199°C avec un rendement de 90 %.

Le chlorhydrate fond à 220-222°C (éthanol) et cristallise avec une demi-molécule d'éthanol.

b) On peut également obtenir le même produit en opérant la réduction du 7-nitro-2-méthyl-2H-indéno[1,2,3-cd]indazole en solution méthanolique à l'aide d'hydrosulfite de sodium. Rendement: 50 %.

EXEMPLE 69.TABLETTES.

1-( $\gamma$ -hydroxypropyl)-1H-indéno[1,2,3-cd]indazole	100 mg
Amidon	100 mg
Talc	50 mg
Stéarate de magnésium	5 mg

EXEMPLE 70.FIOLES POUR INJECTION INTRAMUSCULAIRE.

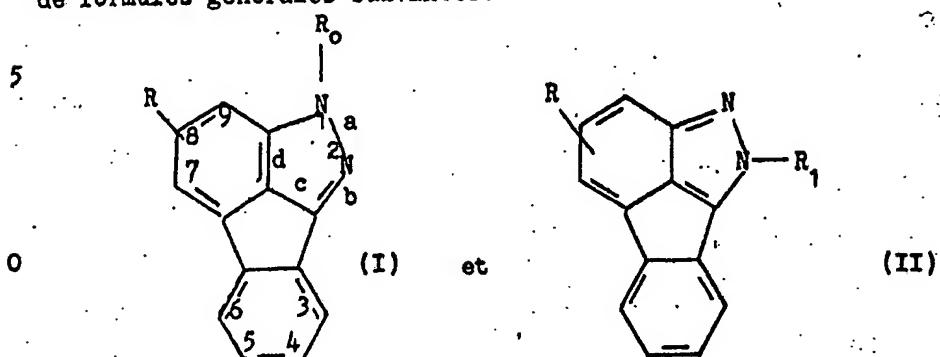
7-amino-2-méthyl-2H-indéno[1,2,3-cd]indazole	100 mg
Tampon au phosphate pour ajuster le pH à	7,5
Eau apyrogène	1 ml

EXEMPLE 71.SUPPOSITOIRES.

Chlorhydrate de 1-( $\beta$ -éthylaminoéthyl)-1H-indéno[1,2,3-cd]indazole	100 mg
Beurre de cacao q.s.ad	1 suppositoire.

REVENDICATIONS.

1.- Procédé de préparation de composés  
de formules générales suivantes:



15 dans lesquelles R désigne de l'hydrogène, du chlore, un groupe nitro, amino ou acétylamino en position 7 ou 9, R<sub>o</sub> désigne de l'hydrogène, un groupe alkyle inférieur, alkényle inférieur, alkynyle inférieur, halogéno-alkyle inférieur, hydroxy-alkyle inférieur, alkoxy-alkyle inférieur, acyle, halogéno-acyle, car-

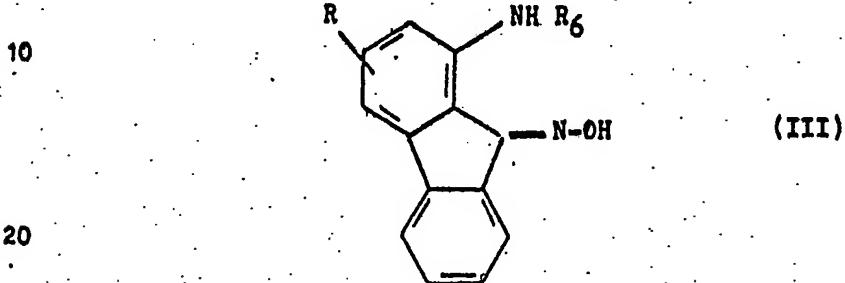
20 bamyle ou un radical de formule - B - N  $\begin{smallmatrix} R_2 \\ | \\ R_3 \end{smallmatrix}$  dans laquelle B

25 désigne une chaîne droite ou ramifiée du type  $(CH_2)_n$  où n = 2, 3 ou 4, R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> qui peuvent être identiques ou différents désignent de l'hydrogène ou un groupe alkyle inférieur et R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> peuvent également former avec l'atome d'azote auquel ils sont attachés, un noyau hétérocyclique azoté tel qu'un radical morpholidino, pyrrolidino, pipéridino, hexaméthylèneimino, pipérazino ou pipérazino substitué; R<sub>o</sub> peut aussi désigner un radical de formule - D - CO - O - R<sub>4</sub> dans laquelle D désigne une chaîne 30 droite ou ramifiée du type  $(CH_2)_n$  où n = 1, 2, 3 ou 4 et R<sub>4</sub> désigne de l'hydrogène ou un groupe alkyle inférieur, un radical de formule - D - O - CO - R<sub>5</sub> dans laquelle D a la signification indiquée ci-dessus et R<sub>5</sub> désigne un groupe alkyle inférieur; R<sub>1</sub> désigne un groupe alkyle inférieur, alkényle inférieur, halogéno-35 alkyle inférieur, hydroxyalkyle inférieur, alkoxyalkyle inférieur,

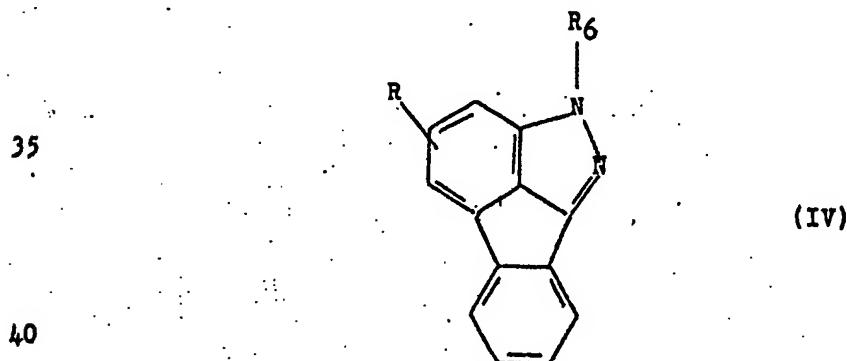
40 un radical de formule - B - N  $\begin{smallmatrix} R_2 \\ | \\ R_3 \end{smallmatrix}$  dans laquelle B désigne une

45 chaîne droite ou ramifiée du type  $(CH_2)_n$  dans laquelle n = 2, 3 ou 4, R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> qui peuvent être identiques ou différents désignent de l'hydrogène ou un groupe alkyle inférieur et R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> peuvent aussi former avec l'atome d'azote auquel ils sont attachés un noyau hétérocyclique azoté tel qu'un radical morpholino, pyrrolidino, pipéridino, hexaméthylèneimino, pipérazino, ou pipérazino substitué, R<sub>1</sub> peut aussi représenter un radical de

formule  $-D-CO-O-R_4$  dans laquelle D désigne une chaîne droite ou ramifiée du type  $(CH_2)_n$  où  $n = 1, 2, 3$  ou  $4$  et  $R_4$  désigne de l'hydrogène ou un groupe alkyle inférieur, un radical de formule  $-D-O-CO-R_5$  dans laquelle D a la signification indiquée plus haut et  $R_5$  désigne un groupe alkyle inférieur, lequel procédé est caractérisé en ce qu'on fait réagir un composé de formule suivante:

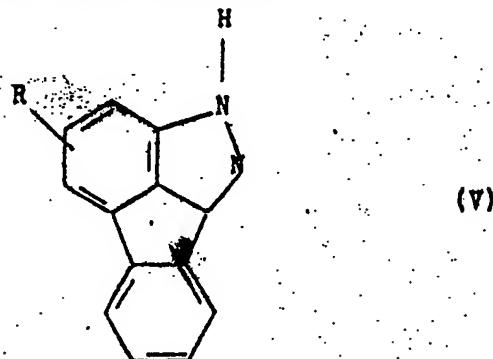


dans laquelle R désigne de l'hydrogène, du chlore ou un groupe nitro en position 7- ou 9- et  $R_6$  désigne de l'hydrogène quand R 25 a l'une ou l'autre des significations indiquées ci-dessus, tandis que  $R_6$  peut aussi désigner un groupe alkyle inférieur, acyle, halogénoacyle quand R désigne de l'hydrogène et  $R_6$  peut aussi désigner un groupe halogénoacyle quand R désigne du chlore, avec du pentachlorure de phosphore pour obtenir un composé de formule 30 suivante



dans laquelle R désigne de l'hydrogène, du chlore ou un groupe nitro en position 7 ou 9 et  $R_6$  a les significations indiquées ci-dessus et, au cas où  $R_6$  désigne un groupe acyle ou halogéno-

acyle, on effectue l'hydrolyse du composé de formule IV pour obtenir un composé de formule suivante:



15 dans laquelle R désigne de l'hydrogène, du chlore ou un groupe nitro en position 7- ou 9- et, si on le désire, ou bien on transforme le composé de formule V en un sel de métal alcalin de ce composé, on fait réagir ce sel de métal alcalin avec un composé de formule X-R<sub>1</sub> dans laquelle X désigne de l'halogène et R<sub>1</sub> a les significations indiquées plus haut de façon à obtenir un composé de formule I ci-dessus, dans laquelle R désigne 20 de l'hydrogène, du chlore ou un groupe nitro en position 7- ou 9- et R<sub>0</sub> est autre que l'hydrogène, éventuellement avec un isomère correspondant de formule II ci-dessus et, si on le désire, on sépare les composés isomères des formules I et II l'une de l'autre, ou bien on fait réagir le composé de formule V avec du 25 phosgène et de l'ammoniac en milieu anhydre comme dans de l'éther anhydre pour obtenir un composé de formule I dans laquelle R<sub>0</sub> désigne un groupe carbamyle et, dans l'une ou l'autre des alternatives indiquées ci-dessus, on transforme si cela est nécessaire, par réduction un composé de formule I ou de formule II dans laquelle 30 le R<sub>0</sub> ou R<sub>1</sub> a les significations indiquées ci-dessus et R désigne un groupe nitro en position 7- ou 9- de façon à obtenir un composé de formule I ou de formule II dans laquelle R<sub>0</sub> ou R<sub>1</sub> a les significations indiquées ci-dessus et R désigne un groupe amino en position 7- ou 9- et, si on le désire, on soumet ce dernier composé à 35 une acétylation pour obtenir le composé correspondant de formule I et de formule II dans laquelle R désigne un groupe acétylamino en position 7 ou 9, ou bien on transforme le composé amino en un sel d'addition avec un acide.

2.- Procédé suivant la revendication 1, caractérisé en ce qu'on fait réagir le sel de métal alcalin d'un composé de formule V avec un halogénure d'alkyle inférieur pour obtenir un composé de formule I dans laquelle R<sub>0</sub> désigne un groupe alkyle inférieur éventuellement avec un composé de formule II dans laquelle R<sub>1</sub> désigne un groupe alkyle inférieur.

3.- Procédé suivant la revendication 1, caractérisé en ce qu'on fait réagir un sel de métal alcalin d'un composé de formule V avec un dihalogénoalkane inférieur pour obtenir un composé de formule I dans laquelle  $R_0$  désigne un groupe halogéno alkyle inférieur éventuellement avec un composé de formule II dans laquelle  $R_1$  désigne un groupe halogénoalkyle inférieur.

4.- Procédé suivant la revendication 1, caractérisé en ce qu'on effectue la déshydrohalogénéation d'un composé de formule I ou d'un composé de formule II dans laquelle  $R_0$  ou  $R_1$  respectivement désigne un groupe halogéno alkyle inférieur pour obtenir respectivement un composé de formule I ou un composé de formule II dans laquelle  $R_0$  ou  $R_1$  désigne un groupe alkényle inférieur.

15 5.- Procédé suivant la revendication 1, caractérisé en ce qu'on fait réagir un composé de formule I ou un composé de formule II dans laquelle  $R_0$  ou  $R_1$  désigne un groupe halogé-

noalkyle inférieur avec un composé de formule  $H-N$   $\begin{array}{c} R_2 \\ | \\ R_3 \end{array}$  dans

20 laquelle  $R_2$  et  $R_3$  ont les significations indiquées plus haut, pour obtenir soit sous la forme d'une base libre, soit sous la forme d'un sel d'addition avec un acide, respectivement un composé de formule I ou un composé de formule II dans laquelle  $R_0$

25 ou  $R_1$  désigne un radical  $-B-N$   $\begin{array}{c} R_2 \\ | \\ R_3 \end{array}$  où  $B$ ,  $R_2$  et  $R_3$  ont les si-

gnifications indiquées plus haut et, si on le désire, on transforme la base en sel d'addition avec un acide correspondant ou vice-versa.

30 6.- Procédé suivant la revendication 1, caractérisé en ce qu'on fait réagir un sel de métal alcalin d'un composé de formule V avec un halogénure d'alkynyle inférieur pour obtenir un composé de formule I dans laquelle  $R_0$  désigne un groupe alkynyle inférieur, éventuellement avec un composé de formule II dans laquelle  $R_1$  désigne un groupe alkynyle inférieur.

35 7.- Procédé suivant la revendication 1, caractérisé en ce qu'on fait réagir un sel de métal alcalin d'un composé de formule V avec un halogénoalkanol inférieur pour obtenir un composé de formule I dans laquelle  $R_0$  désigne un groupe hydroxyalkyle inférieur éventuellement avec un composé de formule II dans laquelle  $R_1$  désigne un groupe hydroxyalkyle inférieur.

8.- Procédé suivant la revendication 1, caractérisé en ce qu'on fait réagir un sel de métal alcalin d'un composé de formule V avec un halogénoalkanediol inférieur pour obtenir un composé de formule I dans laquelle  $R_0$  désigne un groupe dihydro-5xyalkyle inférieur, éventuellement avec un composé de formule II dans laquelle  $R_1$  désigne un groupe dihydroxyalkyle inférieur.

9.- Procédé suivant la revendication 1, caractérisé en ce qu'on fait réagir un sel de métal alcalin d'un composé de formule V avec un halogénure d'un di(alkyl inférieur)éther pour 10- obtenir un composé de formule I dans laquelle  $R_0$  désigne un groupe alkoxy alkyle inférieur éventuellement avec un composé de formule II dans laquelle  $R_1$  désigne un groupe alkoxy alkyle inférieur.

10.- Procédé suivant la revendication 1, caractérisé 15 en ce qu'on fait réagir un sel de métal alcalin d'un composé de formule V avec un ester d'alkyle inférieur d'un acide halogéno-alkanoïque inférieur de formule  $X-D-CO-O-R_4$  dans laquelle X et D ont les significations données plus haut et  $R_4$  désigne un groupe alkyle inférieur pour obtenir un ester de formule I éventuellement 20 avec un ester de formule II dans lesquelles  $R_0$  et  $R_1$ , respectivement désignent chacun un radical de formule  $-D-CO-O-R_4$  où D et  $R_4$  ont les significations données plus haut.

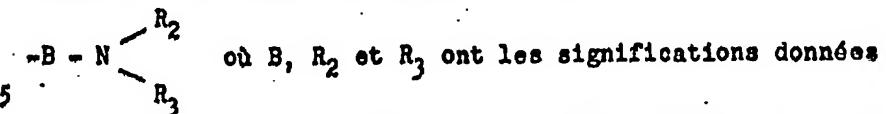
11.- Procédé suivant la revendication 1, caractérisé en ce qu'on effectue l'hydrolyse d'un ester de formule I ou de 25 formule II dans laquelle  $R_0$  ou  $R_1$  désigne un radical de formule  $-D-CO-O-R_4$  où D a la signification donnée plus haut et  $R_4$  désigne un groupe alkyle inférieur pour obtenir un acide carboxylique de formule I ou de formule II respectivement dans laquelle  $R_0$  ou  $R_1$  désigne un radical de formule  $-D-COOH$  où D a la signification donnée plus haut.

12.- Procédé suivant la revendication 1, caractérisé en ce qu'on effectue l'acylation d'un composé de formule I ou de formule II dans laquelle  $R_0$  ou  $R_1$  désigne un groupe hydroxyalkyle inférieur de façon à obtenir un composé de formule I ou de formule II respectivement dans laquelle  $R_0$  ou  $R_1$  désigne un radical de formule  $-D-O-CO-R_5$  où D et  $R_5$  ont les significations données plus haut.

13.- Procédé suivant la revendication 1, caractérisé en ce qu'on fait réagir un sel de métal alcalin d'un composé de formu-

le V avec un composé de formule  $X-BN\begin{smallmatrix} R_2 \\ | \\ R_3 \end{smallmatrix}$  dans laquelle X, B,  $R_2$  0 et  $R_3$  ont les significations données plus haut de façon à obtenir soit sous la forme d'une base libre, soit sous la forme d'un sel d'addition avec un acide, un composé de formule II éventuellement

avec un composé de formule II dans laquelle  $R_0$  et  $R_1$  désignent respectivement chacun un radical de formule:



plus haut et, si on le désire, on transforme la base en sel d'addition avec un acide ou vice-versa.

14.- Procédé suivant la revendication 1, caractérisé en ce qu'on obtient le 1H-indéno[1,2,3-cd]indazole par hydrolyse du 1-benzoyl-1H-indéno[1,2,3-cd]indazole.

15.- Procédé suivant la revendication 14, caractérisé en ce qu'on effectue l'hydrolyse du 1-benzoyl-1H-indéno[1,2,3-cd]indazole en chauffant au reflux un mélange de 1-benzoyl-1H-indéno[1,2,3-cd]indazole, de carbonate de potassium, d'un alcool inférieur et d'eau.

16.- Procédé suivant la revendication 1, caractérisé en ce qu'on obtient le 1-benzoyl-1H-indéno[1,2,3-cd]indazole par réaction de la 1-benzoylamino-9-fluorénone oxime avec du pentachlorure de phosphore en milieu anhydre comme dans du benzène, toluène, xylène, chloroforme, oxychlorure de phosphore, éther, dichlorométhane, tétrachlorure de carbone à l'état anhydre.

17.- Procédé suivant la revendication 1, caractérisé en ce qu'on obtient le 1-benzoyl-1H-indéno[1,2,3-cd]indazole par réaction du 1H-indéno[1,2,3-cd]indazole avec le chlorure de benzoyle en milieu anhydre comme dans du toluène anhydre en présence de pyridine sèche.

18.- Procédé suivant la revendication 1, caractérisé en ce qu'on obtient la 1-benzoylamino-9-fluorénone oxime par réaction de la 1-amino-9-fluorénone oxime avec du chlorure de benzoyle à un pH compris entre 5 et 7, sous refroidissement.

19.- Procédé suivant la revendication 1, caractérisé en ce qu'on obtient le 1H-indéno[1,2,3-cd]indazole par réaction de la 1-amino-9-fluorénone oxime avec du pentachlorure de phosphore en milieu anhydre comme dans du benzène, toluène, xylène, chloroforme, oxychlorure de phosphore, éther, dichlorométhane, tétrachlorure de carbone à l'état anhydre.

20.- Procédé suivant la revendication 1, caractérisé en ce qu'on obtient le 1H-indéno[1,2,3-cd]indazole par hydrolyse du 1-acétyl-1H-indéno[1,2,3-cd]indazole en milieu soit alcalin, soit acide.

21.- Procédé suivant la revendication 1, caractérisé en ce qu'on obtient le 1-acétyl-1H-indéno<sub>1,2,3-cd</sub> indazole par réaction de la 1-acétylamino-9-fluorénone oxime avec du pentachlorure de phosphore en milieu anhydre comme dans du benzène, toluène, xylène, chloroforme, oxychlorure de phosphore, éther, dichlorométhane, tétrachlorure de carbone à l'état anhydre.

22.- Procédé suivant la revendication 1, caractérisé en ce qu'on obtient le 1-acétyl-1H-indéno<sub>1,2,3-cd</sub> indazole par chauffage au reflux du 1H-indéno<sub>1,2,3-cd</sub> indazole avec de l'anhydride acétique en présence de pyridine anhydre.

23.- Procédé suivant la revendication 1, caractérisé en ce qu'on obtient la 1-acétylamino-9-fluorénone oxime par chauffage au reflux de la 1-acétylamino-9-fluorénone avec du chlorhydrate d'hydroxylamine en présence de pyridine dans un solvant d'alkanol inférieur.

24.- Procédé suivant la revendication 1, caractérisé en ce qu'on obtient le 1H-indéno<sub>1,2,3-cd</sub> indazole par hydrolyse du 1-chloroacétyl-1H-indéno<sub>1,2,3-cd</sub> indazole.

25.- Procédé suivant la revendication 1, caractérisé en ce qu'on obtient le 1-chloroacétyl-1H-indéno<sub>1,2,3-cd</sub> indazole par réaction de la 1-chloroacétylamino-9-fluorénone oxime avec du pentachlorure de phosphore en milieu anhydre comme dans du benzène, toluène, xylène, chloroforme, oxychlorure de phosphore, éther, dichlorométhane, tétrachlorure de carbone à l'état anhydre.

26.- Procédé suivant la revendication 1, caractérisé en ce qu'on fait réagir le 1H-indéno<sub>1,2,3-cd</sub> indazole avec du phosgène et de l'ammoniac pour obtenir le 1-carbamyl-1H-indéno<sub>1,2,3-cd</sub> indazole.

27.- Procédé suivant la revendication 1, caractérisé en ce qu'on fait réagir le 1H-indéno<sub>1,2,3-cd</sub> indazole d'abord avec une solution de phosgène dans un solvant tel que le toluène et puis avec de l'ammoniac gazeux pour obtenir le 1-carbamyl-1H-indéno<sub>1,2,3-cd</sub> indazole.

28.- Procédé suivant la revendication 2, caractérisé en ce qu'on fait réagir le sel sodique du 1H-indéno<sub>1,2,3-cd</sub> indazole dans des conditions anhydres avec un halogénure d'alkyle inférieur de façon à obtenir un 1-(alkyl inférieur)-1H-indéno<sub>1,2,3-cd</sub> indazole et un 2-(alkyl inférieur)-2H-indéno<sub>1,2,3-cd</sub> indazole.

29.- Procédé suivant la revendication 1, caractérisé en ce qu'on fait réagir une 1-(alkylamino inférieur)-9-fluorénone oxime avec du pentachlorure de phosphore en milieu anhydre comme dans du toluène, benzène, xylène, chloroforme, oxychlorure de phosphore, éther, dichlorométhane, tétrachlorure de carbone à l'état anhydre pour obtenir un 1-(alkyl inférieur)-1H-indéno/1,2,3-cdindazole.

30.- Procédé suivant la revendication 1, caractérisé en ce qu'on obtient une 1-(alkylamino inférieur)-9-fluorénone oxime par chauffage au reflux d'une 1-(alkylamino inférieur)-9-fluorénane avec du chlorhydrate d'hydroxylamine en présence de pyridine dans un solvant d'alkanol inférieur.

31.- Procédé suivant la revendication 3, caractérisé en ce qu'on fait réagir le sel sodique du 1H-indéno/1,2,3-cdindazole dans des conditions anhydres avec un dihalogénalkane inférieur de façon à obtenir un 1-(halogénoalkyl inférieur)-1H-indéno/1,2,3-cdindazole.

32.- Procédé suivant la revendication 5, caractérisé en ce qu'on fait réagir un 1-(halogénoalkyl inférieur)-1H-indéno/1,2,3-cdindazole avec un composé de formule

$$\begin{array}{c} R_2 \\ | \\ H-N \\ | \\ R_3 \end{array}$$
 dans laquelle  $R_2$  et  $R_3$  ont les significations données

plus haut de façon à obtenir sous la forme d'un sel d'addition 25 avec un acide, un composé de formule I dans laquelle R désigne

de l'hydrogène, tandis que  $R_0$  désigne un radical  $-B - \begin{array}{c} R_2 \\ | \\ N \\ | \\ R_3 \end{array}$

où B,  $R_2$  et  $R_3$  ont les significations données plus haut et, si 30 on le désire, on transforme le sel d'addition avec un acide en base libre correspondante.

33.- Procédé suivant la revendication 6, caractérisé en ce qu'on fait réagir le sel sodique du 1H-indéno/1,2,3-cdindazole dans des conditions anhydres avec un halogénure d'alkynyle inférieur pour obtenir un 1-(alkynyl inférieur)-1H-indéno/1,2,3-cdindazole.

34.- Procédé suivant la revendication 7, caractérisé en ce qu'on fait réagir le sel sodique du 1H-indéno/1,2,3-cdindazole dans des conditions anhydres avec un halogéno alkanol 40 inférieur pour obtenir un 1-(hydroxyalkyl inférieur)-1H-indéno/1,2,3-cdindazole et un 2-(hydroxyalkyl inférieur)-2H-indéno/1,2,3-cdindazole.

35.- Procédé suivant la revendication 8, caractérisé en ce qu'on fait réagir le sel sodique du 1H-indéno/1,2,3-cdindazole

indazole dans des conditions anhydres avec un halogénoalkane-diol inférieur pour obtenir un 1-(dihydroxalkyl inférieur)-1H-indéno<sub>1,2,3-cd</sub>indazole et un 2-(dihydroxalkyl inférieur)-2H-indéno<sub>1,2,3-cd</sub>indazole.

5 36.- Procédé suivant la revendication 9, caractérisé en ce qu'on fait réagir le sel sodique du 1H-indéno<sub>1,2,3-cd</sub>indazole dans des conditions anhydres avec un halogénure d'un di(alkyl inférieur)éther pour obtenir un 1-(alkoxy inférieur)-1H-indéno<sub>1,2,3-cd</sub>indazole et un 2-(alkoxy inférieur)-2H-indéno<sub>1,2,3-cd</sub>indazole.

10 37.- Procédé suivant la revendication 10, caractérisé en ce qu'on fait réagir le sel sodique du 1H-indéno<sub>1,2,3-cd</sub>indazole dans des conditions anhydres avec un ester alkylique inférieur d'un acide halogénoalkanoïque inférieur pour obtenir un ester alkylique inférieur d'un acide 1H-indéno<sub>1,2,3-cd</sub>indazole-1-alkanoïque inférieur et un ester alkylique inférieur d'un acide 2H-indéno<sub>1,2,3-cd</sub>indazole-2-alkanoïque inférieur.

15 38.- Procédé suivant la revendication 11, caractérisé en ce qu'on effectue l'hydrolyse d'un ester alkylique inférieur d'un acide 1H-indéno<sub>1,2,3-cd</sub>indazole-1-alkanoïque inférieur ou d'un ester alkylique inférieur d'un acide 2H-indéno<sub>1,2,3-cd</sub>indazole-2-alkanoïque inférieur de façon à obtenir respectivement un acide 1H-indéno<sub>1,2,3-cd</sub>indazole-1-alkanoïque inférieur ou un acide 2H-indéno<sub>1,2,3-cd</sub>indazole-2-alkanoïque inférieur.

20 39.- Procédé suivant la revendication 12, caractérisé en ce qu'on effectue l'acylation d'un 1-(hydroxalkyl inférieur)-1H-indéno<sub>1,2,3-cd</sub>indazole ou d'un 2-(hydroxalkyl inférieur)-2H-indéno<sub>1,2,3-cd</sub>indazole pour obtenir respectivement un 1-[acyloxy(alkyl inférieur)]-1H-indéno<sub>1,2,3-cd</sub>indazole ou un 2-[acyloxy(alkyl inférieur)]-2H-indéno<sub>1,2,3-cd</sub>indazole.

25 40.- Procédé suivant la revendication 13, caractérisé en ce qu'on fait réagir le sel sodique du 1H-indéno<sub>1,2,3-cd</sub>indazole dans des conditions anhydres avec un composé de formule

$$X - B - N \begin{array}{c} R_2 \\ | \\ R_3 \end{array}$$
 dans laquelle X, B, R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> ont les significations données plus haut pour obtenir, sous la forme d'un sel d'addition avec un acide, un composé de formule I éventuellement avec un composé de formule II où R désigne de l'hydrogène et R<sub>0</sub> et R<sub>1</sub> désignent respectivement chacun un radical de

30 formule  $-B-N \begin{array}{c} R_2 \\ | \\ R_3 \end{array}$ , où B, R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> ont les significations données plus haut et, si on le désire, on transforme le sel d'addi-

35

tion avec un acide en base correspondante libre.

41.- Procédé suivant la revendication 1, caractérisé en ce qu'on obtient le 7-chloro-1H-indéno[1,2,3-cd]indazole par réaction de la 4-chloro-1-amino-9-fluorénone oxime avec du pentachlorure de phosphore en milieu anhydre comme dans du benzène, toluène, xylène, chloroforme, oxychlorure de phosphore, éther, dichlorométhane, tétrachlorure de carbone à l'état anhydre.

42.- Procédé suivant la revendication 1, caractérisé en ce qu'on obtient le 7-chloro-1H-indéno[1,2,3-cd]indazole par hydrolyse du 1-chloroacétyl-7-chloro-1H-indéno[1,2,3-cd]indazole dans des conditions de chauffage au reflux dans un solvant d'alkanol inférieur en présence soit d'une base forte, soit d'un acide fort.

43.- Procédé suivant la revendication 1, caractérisé en ce qu'on obtient le 1-chloroacétyl-7-chloro-1H-indéno[1,2,3-cd]indazole par réaction de la 1-chloroacétylamino-4-chloro-9-fluorénone oxime avec du pentachlorure de phosphore en milieu anhydre comme dans du benzène, toluène, xylène, chloroforme, oxychlorure de phosphore, éther, dichlorométhane, tétrachlorure de carbone à l'état anhydre.

44.- Procédé suivant la revendication 2, caractérisé en ce qu'on fait réagir le sel sodique du 7-chloro-1H-indéno[1,2,3-cd]indazole dans des conditions anhydres avec un halogénure d'alkyle inférieur pour obtenir un 1-(alkyl inférieur)-7-chloro-1H-indéno[1,2,3-cd]indazole et un 2-(alkyl inférieur)-7-chloro-2H-indéno[1,2,3-cd]indazole.

45.- Procédé suivant la revendication 3, caractérisé en ce qu'on fait réagir le sel sodique du 7-chloro-1H-indéno[1,2,3-cd]indazole dans des conditions anhydres avec un dihalogénoalkane inférieur pour obtenir un 1-(halogénoalkyl inférieur)-7-chloro-1H-indéno[1,2,3-cd]indazole éventuellement avec un 2-(halogénoalkyl inférieur)-7-chloro-2H-indéno[1,2,3-cd]indazole.

46.- Procédé suivant la revendication 4, caractérisé en ce qu'on effectue une déshydrohalogénéation d'un 1-(halogénoalkyl inférieur)-7-chloro-1H-indéno[1,2,3-cd]indazole dans des conditions de chauffage au reflux en présence de pipéridine et d'un solvant d'alkanol inférieur de façon à former un 1-(alkényle inférieur)-7-chloro-1H-indéno[1,2,3-cd]indazole correspondant.

47.- Procédé suivant la revendication 5, caractérisé en ce qu'on fait réagir un 1-(halogénoalkyl inférieur)-7-chloro-1H-indéno[1,2,3-cd] avec un composé de formule

H - N  $\begin{smallmatrix} R_2 \\ | \\ R_3 \end{smallmatrix}$  dans laquelle  $R_2$  et  $R_3$  ont les significations données plus haut, pour obtenir sous la forme d'un sel d'addition

5 avec un acide, un composé de formule I dans laquelle R désigne

du chlore en position 7 et  $R_0$  désigne un radical  $-B - N \begin{smallmatrix} R_2 \\ | \\ R_3 \end{smallmatrix}$

où B,  $R_2$  et  $R_3$  ont les significations données plus haut.

10 48.- Procédé suivant la revendication 13, caractérisé en ce qu'on fait réagir le sel sodique du 7-chloro-1H-indéno- $\begin{smallmatrix} 1,2,3-cd \end{smallmatrix}$  indazole dans des conditions anhydres avec un com-

posé de formule I - B - N  $\begin{smallmatrix} R_2 \\ | \\ R_3 \end{smallmatrix}$  dans laquelle X, B,  $R_2$  et  $R_3$

15 ont les significations données plus haut, pour obtenir, sous la forme d'un sel d'addition avec un acide, un composé de formule I et un composé de formule II où R désigne du chlore, en position 7 tandis que  $R_0$  et  $R_1$  désignent respectivement chacun

20 un radical de formule -B-N  $\begin{smallmatrix} R_2 \\ | \\ R_3 \end{smallmatrix}$  dans laquelle B,  $R_2$  et  $R_3$  ont les significations données plus haut et, si on le désire, on transforme le sel d'addition avec un acide en base libre correspondante.

25 49.- Procédé suivant la revendication 1, caractérisé en ce qu'on obtient le 9-chloro-1H-indéno- $\begin{smallmatrix} 1,2,3-cd \end{smallmatrix}$  indazole par réaction de la 2-chloro-1-amino-9-fluorénone oxime avec du pentachlorure de phosphore en milieu anhydre comme dans du benzène, toluène, xylène, chloroforme, oxychlorure de phosphore, dichlorométhane, tétrachlorure de carbone à l'état anhydre.

30 50.- Procédé suivant la revendication 1, caractérisé en ce qu'on obtient le 9-chloro-1H-indéno- $\begin{smallmatrix} 1,2,3-cd \end{smallmatrix}$  indazole par hydrolyse de la 1-chloroacétyl-9-chloro-1H-indéno- $\begin{smallmatrix} 1,2,3-cd \end{smallmatrix}$  indazole dans des conditions de chauffage au reflux dans un solvant d'alkanol inférieur en présence d'un acide fort.

35 51.- Procédé suivant la revendication 1, caractérisé en ce qu'on obtient le 1-chloroacétyl-9-chloro-1H-indéno- $\begin{smallmatrix} 1,2,3-cd \end{smallmatrix}$  indazole par réaction de la 2-chloro-1-chloroacétyl-amino-9-fluorénone oxime avec du pentachlorure de phosphore en milieu anhydre comme dans du benzène, toluène, xylène, chloroforme, oxychlorure de phosphore, éther, dichlorométhane, tétrachlorure de carbone à l'état anhydre.

52.- Procédé suivant la revendication 13, caractérisé en ce qu'on fait réagir dans des conditions anhydres le sel sodique du 9-chloro-1H-indéno[1,2,3-cd]indazole avec un composé

5 de formule  $X-B-N$  dans laquelle  $X$ ,  $B$ ,  $R_2$  et  $R_3$  ont les significations données plus haut pour obtenir, sous la forme d'un sel d'addition avec un acide, un composé de formule I et un

10 composé de formule II où  $R$  désigne du chlore en position 9 tandis que  $R_0$  et  $R_1$  désignent respectivement chacun un radical de

15 formule  $-B-N$  dans laquelle  $B$ ,  $R_2$  et  $R_3$  ont les significations données plus haut et, si on le désire, on transforme le

sel d'addition avec un acide en base libre correspondants.

15. 53.- Procédé suivant la revendication 1, caractérisé en ce qu'on obtient le 7-nitro-1H-indéno[1,2,3-cd]indazole par réaction de la 4-nitro-1-amino-9-fluorénone oxime avec du pentachlorure de phosphore en milieu anhydre comme dans du benzène, toluène, xylène, chloroforme, oxychlorure de phosphore, di-20 chlorométhane, tétrachlorure de carbone anhydres.

54.- Procédé suivant la revendication 1, caractérisé en ce qu'on obtient la 4-nitro-1-amino-9-fluorénone oxime par chauffage au reflux de la 4-nitro-1-amino-fluorénone avec du chlorhydrate d'hydroxylamine en présence de pyridine.

25 55.- Procédé suivant la revendication 2, caractérisé en ce qu'on fait réagir le sel sodique du 7-nitro-1H-indéno[1,2,3-cd]indazole dans des conditions anhydres avec un halogénure d'alkyle inférieur pour obtenir un 1-(alkyl inférieur)-7-nitro-1H-indéno[1,2,3-cd]indazole et un 2-(alkyl inférieur)-7-30 nitro-2H-indéno[1,2,3-cd]indazole.

56.- Procédé suivant la revendication 3, caractérisé en ce qu'on fait réagir le sel sodique du 7-nitro-1H-indéno[1,2,3-cd]indazole dans des conditions anhydres avec un dihalogéno alkane inférieur ayant plus de 2 atomes de carbone dans 35 la molécule pour obtenir un 1-(halogénoalkyl inférieur)-7-nitro-1H-indéno[1,2,3-cd]indazole éventuellement avec un 2-(halogénoalkyl inférieur)-7-nitro-2H-indéno[1,2,3-cd]indazole.

57.- Procédé suivant la revendication 3, caractérisé en ce qu'on fait réagir le sel sodique du 7-nitro-1H-indéno[1,2,3-cd]indazole dans des conditions anhydres avec le 1,2-chlorobromoéthane pour obtenir le 1-(β-chloroéthyl)-7-nitro-1H-indéno[1,2,3-cd]indazole et le 2-vinyl-7-nitro-2H-indéno[1,2,3-cd]indazole.

58.- Procédé suivant la revendication 5, caractérisé en ce qu'on fait réagir un 1-(halogénoalkyl inférieur)-7-nitro-1H-indéno[1,2,3-cd]indazole ou un 2-(halogénoalkyl inférieur)-7-nitro-2H-indéno[1,2,3-cd]indazole avec un composé de formule

5       $\begin{array}{c} R_2 \\ | \\ H-N \\ | \\ R_3 \end{array}$  dans laquelle  $R_2$  et  $R_3$  ont les significations données plus haut pour obtenir, sous la forme d'un sel d'addition avec un acide, un composé de formule I ou un composé de formule II

0 dans laquelle R désigne un groupe nitro en position 7 tandis

5      que  $R_0$  ou  $R_1$  désigne un radical  $\begin{array}{c} R_2 \\ | \\ -B-N \\ | \\ R_3 \end{array}$  où B,  $R_2$  et  $R_3$  ont les significations données plus haut et, si on le désire, on transforme le sel d'addition avec un acide en base libre correspondante.

59.- Procédé suivant la revendication 13, caractérisé en ce qu'on fait réagir le sel sodique du 7-nitro-1H-indéno[1,2,3-cd]indazole dans des conditions anhydres avec un composé

5      de formule  $X-B-N\begin{array}{c} R_2 \\ | \\ R_3 \end{array}$  dans laquelle X, B,  $R_2$  et  $R_3$  ont les significations données plus haut pour obtenir, sous la forme d'un sel d'addition avec un acide, un composé de formule I et un composé de formule II où R désigne un groupe nitro en position 7 tandis que  $R_0$  et  $R_1$  désignent respectivement chacun un radical de formule

5       $\begin{array}{c} R_2 \\ | \\ -B-N \\ | \\ R_3 \end{math> dans laquelle B,  $R_2$  et  $R_3$  ont les significations données plus haut et, si on le désire, on transforme le sel d'addition avec un acide en base libre correspondante.$

60.- Procédé suivant la revendication 1, caractérisé en ce qu'on obtient le 9-nitro-1H-indéno[1,2,3-cd]indazole par réaction de la 2-nitro-1-amino-9-fluorénone oxime avec du pentachlorure de phosphore en milieu anhydre comme dans du benzène, toluène, xylène, chloroforme, oxychlorure de phosphore, éther, dichlorométhane, tétrachlorure de carbone à l'état anhydre.

61.- Procédé suivant la revendication 1, caractérisé en ce qu'on obtient la 2-nitro-1-amino-9-fluorénone oxime par chauffage au reflux de la 2-nitro-1-amino-9-fluorénone avec du chlorhydrate d'hydroxylamine en présence de pyridine.

62.- Procédé suivant la revendication 13, caractérisé en ce qu'on fait réagir le sel sodique du 9-nitro-1H-indéno-[1,2,3-cd]indazole dans des conditions anhydres avec

5 un composé de formule  $X-B-N\begin{smallmatrix} R_2 \\ | \\ R_3 \end{smallmatrix}$  dans laquelle  $X$ ,  $B$ ,  $R_2$  et  $R_3$

ont les significations données plus haut pour obtenir, sous la forme d'une base libre, un composé de formule I et un composé de formule II dans lesquelles  $R$  désigne un groupe nitro en position 9- tandis que  $R_0$  et  $R_1$  désignent respectivement chacun un

radical de formule  $-B-N\begin{smallmatrix} R_2 \\ | \\ R_3 \end{smallmatrix}$  dans laquelle  $B$ ,  $R_2$  et  $R_3$  ont les

significations données plus haut et, si on le désire, on transforme la base libre en un sel d'addition avec un acide.

63.- Procédé suivant la revendication 1, caractérisé en ce qu'on obtient un 7-amino-1H-indéno-[1,2,3-cd]indazole par réduction d'un 7-nitro-1H-indéno-[1,2,3-cd]indazole.

64.- Procédé suivant la revendication 63, caractérisé en ce qu'on effectue la réduction par chauffage au reflux d'un mélange d'un 7-nitro-1H-indéno-[1,2,3-cd]indazole, de chlorure stannieux, d'acide chlorhydrique concentré dans un solvant tel qu'un alkanol inférieur.

65.- Procédé suivant la revendication 1, caractérisé en ce qu'on obtient un 7-amino-1-alkyl inférieur-1H-indéno-[1,2,3-cd]indazole par réduction d'un 7-nitro-1-alkyl inférieur-1H-indéno-[1,2,3-cd]indazole.

66.- Procédé suivant la revendication 65, caractérisé en ce qu'on effectue la réduction par hydrogénéation en solution dans un alkanol inférieur en présence de nickel de Raney.

67.- Procédé suivant la revendication 65, caractérisé en ce qu'on effectue la réduction au moyen de chlorure stannieux et d'acide chlorhydrique concentré dans un solvant d'alkanol inférieur.

68.- Procédé suivant la revendication 65, caractérisé en ce qu'on effectue la réduction au moyen d'hydrosulfite de sodium dans un solvant d'alkanol inférieur.

69.- Procédé suivant la revendication 1, caractérisé en ce qu'on obtient un 7-amino-2-alkyl inférieur-2H-indéno-[1,2,3-cd]indazole par réduction d'un 7-nitro-2-(alkyl inférieur)-2H-indéno-[1,2,3-cd]indazole.

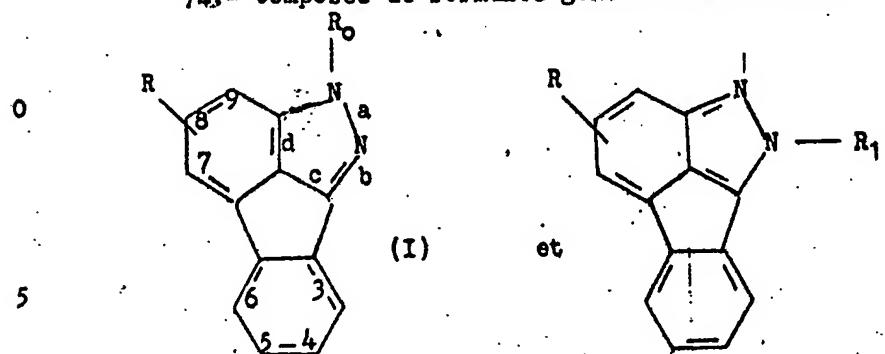
70.- Procédé suivant la revendication 69, caractérisé en ce qu'on effectue la réduction au moyen de chlorure stanneux et d'acide chlorhydrique concentré dans un solvant d'alkanol inférieur.

5 71.- Procédé suivant la revendication 69, caractérisé en ce qu'on effectue la réduction au moyen d'hydrosulfite de sodium dans un solvant d'alkanol inférieur.

72.- Procédé suivant la revendication 1, caractérisé en ce qu'on fait réagir un 7-amino-1-alkyl inférieur-1H-indéno-0 [<sup>1,2,3-cd</sup>]indazole avec du chlorure d'acétyle en présence de pyridine dans un milieu anhydre comme dans de l'éther sec pour obtenir un 7-acétylamino-1-alkyl inférieur-1H-indéno [<sup>1,2,3-cd</sup>]indazole.

73.- Procédé de préparation de nouveaux dérivés de 5 1H ou 2H-indéno[1,2,3-cd]indazole, en substance tel que décrit plus haut.

74.- Composés de formules générales suivantes:



dans lesquelles R désigne de l'hydrogène, du chlore, un groupe nitro, amino ou acétylamino en position 7 ou 9, R<sub>0</sub> désigne de 0 l'hydrogène, un groupe alkyle inférieur, alkényle inférieur, alkynyle inférieur, halogéno-alkyle inférieur, hydroxyalkyle inférieur, alkoxyalkyle inférieur, acyle, halogénoacyle, carba-

myle ou un radical de formule  $-B-N\begin{array}{l} R_2 \\ | \\ R_3 \end{array}$  dans laquelle B désigne  
 une chaîne droite ou ramifiée du type  $(CH_2)_n$  où  $n = 2, 3$  ou  $4$ ,  
 $R_2$  et  $R_3$  qui peuvent être identiques ou différents désignent de  
 l'hydrogène ou un groupe alkyle inférieur et  $R_2$  et  $R_3$  peuvent  
 aussi former avec l'atome d'azote auquel ils sont attachés un  
 noyau hétérocyclique azoté tel qu'un radical morpholino, pyrro-  
 lidino, pipéridino, hexaméthylèneimino, pipérazino ou pipérazi-  
 no substitué,  $R_3$  peut aussi désigner un radical de formule

-D-CO-O-R<sub>4</sub> dans laquelle D désigne une chaîne droite ou ramifiée du type (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> dans laquelle n = 1, 2, 3 ou 4 et R<sub>4</sub> désigne de l'hydrogène ou un groupe alkyle inférieur, un radical de formule -D-O-CO-R<sub>5</sub> dans laquelle D a la signification donnée plus haut et R<sub>5</sub> désigne un groupe alkyle inférieur, R<sub>1</sub> désigne un groupe alkyle inférieur, alkényle inférieur, halogéno-alkyle inférieur, hydroxyalkyle inférieur, alkoxy-alkyle inférieur, un radical de formule —

10 -B-N  $\begin{array}{c} R_2 \\ | \\ - \\ R_3 \end{array}$  dans laquelle B désigne une chaîne droite ou ramifiée du type (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> où n = 2, 3 ou 4, R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> qui peuvent être identiques ou différents désignent de l'hydrogène ou un groupe alkyle inférieur et R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> peuvent aussi former avec l'atome d'azote auquel ils sont attachés un noyau 15 hétérocyclique azoté tel qu'un radical morpholino, pyrrolidino, pipéridino, hexaméthylèneimino, pipérazino ou pipérazino substitué, R<sub>1</sub> peut aussi désigner un radical de formule: -D-CO-O-R<sub>4</sub> dans laquelle D désigne une chaîne droite ou ramifiée du type (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> où n = 1, 2, 3 ou 4 et R<sub>4</sub> désigne de l'hydrogène ou un groupe alkyle inférieur, un radical de formule 20 -D-O-CO-R<sub>5</sub> dans laquelle D a la signification donnée plus haut et R<sub>5</sub> désigne un groupe alkyle inférieur, ainsi que les sels d'addition de ces composés avec des acides.

25 75.- 1H-indéno[1,2,3-cd]indazole;  
 76.- 1-benzoyl-1H-indéno[1,2,3-cd]indazole;  
 77.- 1-chloroacétyl-1H-indéno[1,2,3-cd]indazole;  
 78.- 1-acétyl-1H-indéno[1,2,3-cd]indazole;  
 79.- 1-carbamyl-1H-indéno[1,2,3-cd]indazole;  
 80.- 1-méthyl-1H-indéno[1,2,3-cd]indazole;  
 30 81.- 2-méthyl-2H-indéno[1,2,3-cd]indazole;  
 82.- 1-(β-chloroéthyl)-1H-indéno[1,2,3-cd]indazole;  
 83.- 1-(γ-chloropropyl)-1H-indéno[1,2,3-cd]indazole.  
 84.- chlorhydrate de 1-(γ-pyrrolidinopropyl)-1H-indéno[1,2,3-cd]indazole;  
 35 85.- chlorhydrate de 1-(γ-pipéridinopropyl)-1H-indéno[1,2,3-cd]indazole;  
 86.- chlorhydrate de 1-(morpholinopropyl)-1H-indéno[1,2,3-cd]indazole;  
 87.- dichlorhydrate de 1-[γ-(N-méthylpipérazinyl)propyl]-  
 40 1H-indéno[1,2,3-cd]indazole;  
 88.- chlorhydrate de 1-(γ-diméthylaminopropyl)-1H-indéno[1,2,3-cd]indazole;

89.- chlorhydrate de 1-( $\gamma$ -méthylaminopropyl)-1H-indéno[1,2,3-cd]indazole;

90.- chlorhydrate de 1-( $\gamma$ -ethylaminopropyl)-1H-indéno[1,2,3-cd]indazole;

5 91.- chlorhydrate de 1-( $\beta$ -morpholinoéthyl)-1H-indéno[1,2,3-cd]indazole;

92.- chlorhydrate de 1-( $\beta$ -pipéridinoéthyl)-1H-indéno[1,2,3-cd]indazole;

93.- dichlorhydrate de 1-( $\beta$ -N-méthylpipérazinyléthyl)-1H-indéno[1,2,3-cd]indazole;

94.- chlorhydrate de 1-( $\beta$ -méthylaminoéthyl)-1H-indéno[1,2,3-cd]indazole;

95.- chlorhydrate de 1-( $\beta$ -éthylaminoéthyl)-1H-indéno[1,2,3-cd]indazole;

5 96.- chlorhydrate de 1-( $\beta$ -diméthylaminoéthyl)-1H-indéno[1,2,3-cd]indazole;

97.- chlorhydrate de 2-( $\beta$ -pipéridinoéthyl)-2H-indéno[1,2,3-cd]indazole;

98.- chlorhydrate de 1-( $\beta$ -diéthylaminoéthyl)-1H-indéno[1,2,3-cd]indazole;

99.- dichlorhydrate de 2-( $\beta$ -diéthylaminoéthyl)-2H-indéno[1,2,3-cd]indazole;

100.- chlorhydrate de 1-( $\beta$ -diisopropylaminoéthyl)-1H-indéno[1,2,3-cd]indazole;

101.- dichlorhydrate de 2-( $\gamma$ -diméthylaminopropyl)-2H-indéno[1,2,3-cd]indazole;

102.- chlorhydrate de 1-( $\gamma$ -diéthylaminopropyl)-1H-indéno[1,2,3-cd]indazole;

103.- ester éthylique d'acide 1H-indéno[1,2,3-cd]indazole-1-acétique.

104.- ester éthylique d'acide 2H-indéno[1,2,3-cd]indazole-2-acétique.

105.- acide 1H-indéno[1,2,3-cd]indazole-1-acétique.

106.- 1-( $\beta$ -hydroxyéthyl)-1H-indéno[1,2,3-cd]indazole;

107.- 2-( $\beta$ -hydroxyéthyl)-2H-indéno[1,2,3-cd]indazole;

108.- 1-( $\beta$ -acétoxyéthyl)-1H-indéno[1,2,3-cd]indazole;

109.- 1-( $\gamma$ -hydroxypropyl)-1H-indéno[1,2,3-cd]indazole;

110.- 2-( $\gamma$ -hydroxypropyl)-2H-indéno[1,2,3-cd]indazole;

111.- 1-( $\beta$ , $\gamma$ -dihydroxypropyl)-1H-indéno[1,2,3-cd]indazole;

112.- 2-( $\beta$ , $\gamma$ -dihydroxypropyl)-2H-indéno[1,2,3-cd]indazole;

113.- 1-(méthoxyméthyl)-1H-indéno[1,2,3-cd]indazole.

114.- 2-(méthoxyméthyl)-2H-indéno[1,2,3-cd]indazole.

115.- 1-( $\gamma$ -propynyl)-1H-indéno[1,2,3-cd]indazole.

116.- 7-chloro-1H-indéno[1,2,3-cd]indazole.

117.- 1-chloroacetyl-7-chloro-1H-indéno[1,2,3-cd]indazole.

118.- 1-( $\beta$ -chloroéthyl)-7-chloro-1H-indéno[1,2,3-cd]indazole.

119.- 1-( $\beta$ -bromoéthyl)-7-chloro-1H-indéno[1,2,3-cd]indazole.

120.- 1-( $\gamma$ -chloropropyl)-7-chloro-1H-indéno[1,2,3-10 cd]indazole.

121.- 1-( $\gamma$ -bromopropyl)-7-chloro-1H-indéno[1,2,3-cd]indazole.

122.- 1-méthyl-7-chloro-1H-indéno[1,2,3-cd]indazole.

123.- 2-méthyl-7-chloro-2H-indéno[1,2,3-cd]indazole.

124.- 1-( $\gamma$ -diméthylaminopropyl)-7-chloro-1H-indéno[1,2,3-cd]indazole et son chlorhydrate.

125.- chlorhydrate de 1-( $\beta$ -pipéridinoéthyl)-7-chloro-20 1H-indéno[1,2,3-cd]indazole.

126.- chlorhydrate de 1-( $\gamma$ -n-butylaminopropyl)-7-chloro-1H-indéno[1,2,3-cd]indazole;

127.- chlorhydrate de 1-( $\gamma$ -pipéridinopropyl)-7-chloro-1H-indéno[1,2,3-cd]indazole;

128.- chlorhydrate de 1-( $\gamma$ -morpholinopropyl)-7-chloro-1H-indéno[1,2,3-cd]indazole.

129.- 1-allyl-7-chloro-1H-indéno[1,2,3-cd]indazole.

130.- chlorhydrate de 1-( $\beta$ -diméthylaminoéthyl)-7-chloro-1H-indéno[1,2,3-cd]indazole.

131.- chlorhydrate de 1-( $\beta$ -diéthylaminoéthyl)-7-chloro-1H-indéno[1,2,3-cd]indazole.

132.- chlorhydrate de 2-( $\beta$ -diéthylaminoéthyl)-7-chloro-2H-indéno[1,2,3-cd]indazole.

133.- 9-chloro-1H-indéno[1,2,3-cd]indazole.

134.- 1-chloroacetyl-9-chloro-1H-indéno[1,2,3-cd]indazole.

135.- chlorhydrate de 1-( $\gamma$ -diméthylaminopropyl)-9-chloro-1H-indéno[1,2,3-cd]indazole.

136.- chlorhydrate de 2-( $\gamma$ -diméthylaminopropyl)-9-chloro-40 2H-indéno[1,2,3-cd]indazole.

137.- 7-nitro-1H-indéno[1,2,3-cd]indazole.

138.- 1-méthyl-7-nitro-1H-indéno[1,2,3-cd]indazole.

139.- 2-méthyl-7-nitro-2H-indéno[1,2,3-cd]indazole.

140.- 1-( $\gamma$ -chloropropyl)-7-nitro-1H-indéno[1,2,3-  
cd]indazole.

141.- 2-( $\gamma$ -chloropropyl)-7-nitro-2H-indéno[1,2,3-  
cd]indazole.

5 142.- 1-( $\beta$ -chloroéthyl)-7-nitro-1H-indéno[1,2,3-  
cd]indazole et son chlorhydrate.

143.- 1-( $\beta$ -diméthylaminoéthyl)-7-nitro-1H-indéno-  
[1,2,3-  
cd]indazole et son chlorhydrate.

144.- 2-( $\beta$ -diméthylaminoéthyl)-7-nitro-2H-indéno-  
[1,2,3-  
cd]indazole et son chlorhydrate.

0 145.- 1-( $\beta$ -diéthylaminoéthyl)-7-nitro-1H-indéno-  
[1,2,3-  
cd]indazole et son chlorhydrate.

146.- chlorhydrate de 2-( $\beta$ -diéthylaminoéthyl)-7-nitro-  
2H-indéno[1,2,3-  
cd]indazole.

5 147.- chlorhydrate de 1-( $\gamma$ -diméthylaminopropyl)-7-nitro-  
1H-indéno[1,2,3-  
cd]indazole.

148.- 2-( $\gamma$ -diméthylaminopropyl)-7-nitro-2H-indéno-  
[1,2,3-  
cd]indazole et son chlorhydrate.

149.- 1-( $\gamma$ -diéthylaminopropyl)-7-nitro-1H-indéno[1,2,3-  
cd]indazole et son chlorhydrate.

0 150.- 2-( $\gamma$ -diéthylaminopropyl)-7-nitro-2H-indéno-  
[1,2,3-  
cd]indazole et son chlorhydrate.

151.- 1-( $\beta$ -pipéridincéthyl)-7-nitro-1H-indéno[1,2,3-  
cd]indazole et son chlorhydrate.

5 152.- 2-( $\beta$ -pipéridinoéthyl)-7-nitro-2H-indéno[1,2,3-  
cd]indazole et son chlorhydrate.

153.- 9-nitro-1H-indéno[1,2,3-  
cd]indazole.

154.- 1-( $\beta$ -diéthylaminoéthyl)-9-nitro-1H-indéno[1,2,3-  
cd]indazole et son chlorhydrate.

0 155.- 2-( $\beta$ -diéthylaminoéthyl)-9-nitro-2H-indéno[1,2,3-  
cd]indazole et son chlorhydrate.

156.- 7-amino-1H-indéno[1,2,3-  
cd]indazole.

157.- 7-amino-1-méthyl-1H-indéno[1,2,3-  
cd]indazole et son chlorhydrate.

5 158.- 7-acétylamino-1-méthyl-1H-indéno[1,2,3-  
cd]indazole.

159.- 7-amino-2-méthyl-2H-indéno[1,2,3-  
cd]indazole et son chlorhydrate.

160.- 1-benzoylamino-9-fluorénone oxime.

0 161.- 1-acétylamino-9-fluorénone oxime.

162.- 1-méthylamino-9-fluorénone oxime.

163.- 4-nitro-1-amino-9-fluorénone oxime.

164.- 2-nitro-1-amino-9-fluorénone oxime.

718087

58

165.- Compositions pharmaceutiques contenant comme ingrédient actif au moins un composé suivant l'une ou l'autre des revendications 74 à 159.

BRUXELLES, le 12 JUIL 1968

p. po Manufacture de Produits Pharmaceutiques A. Charkiewicz  
Société Anonyme  
P. po VANDER HAEGHEN

